

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Xorimax 250 mg filmom obložene tablete

Xorimax 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xorimax 250 mg sadrži 300,72 mg cefuroksimaksetila, što odgovara 250 mg cefuroksima po tableti.

Xorimax 500 mg sadrži 601,44 mg cefuroksimaksetila, što odgovara 500 mg cefuroksima po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Xorimax 250 mg filmom obložene tablete:

bijele do blago žućkaste, bikonveksne, duguljaste tablete, s urezom na obje strane, dimenzija 7 mm x 18 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Xorimax 500 mg filmom obložene tablete:

bijele do blago žućkaste, bikonveksne, duguljaste tablete, dimenzija 10 mm x 22 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Xorimax je indiciran u liječenju ispod navedenih infekcija, u odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti dio 4.4. i 5.1.):

- akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa
- akutnog bakterijskog sinusitisa
- akutni otitis media
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
- cistitisa
- pijelonefritisa
- nekomplikirane infekcije kože i mekog tkiva
- u liječenju početnog stadija Lajmske borelioze (1. stadij).

Preporuke za uporabu antibakterijskih lijekova moraju biti u skladu s važećim smjernicama za pravilnu uporabu antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Uobičajeno trajanje terapije je 7 dana (raspon može varirati od 5 do 10 dana).

Tablica 1. Odrasli i djeca ( $\geq 40$  kg)

Indikacije	Doziranje
Akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinusitis	250 mg dvaput na dan
Akutni otitis media	500 mg dvaput na dan
Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa	500 mg dvaput na dan
Cistitis	250 mg dvaput na dan
Pijelonefritis	250 mg dvaput na dan
Nekomplicirane infekcije kože i mekog tkiva	250 mg dvaput na dan
Početni stadij Lajmske borelioze	500 mg dvaput na dan kroz 14 dana (raspon varira od 10 do 21 dan)

Tablica 2. Djeca ( $< 40$  kg)

Indikacije	Doziranje
Akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinusitis	10 mg/kg dvaput na dan do najviše 125 mg dvaput na dan
Djeca od dvije godine i starija s akutnim otitisom media, gdje je to prikladno, kod težih infekcija	15 mg/kg dvaput na dan do najviše 250 mg dvaput na dan
Cistitis	15 mg/kg dvaput na dan do najviše 250 mg dvaput na dan
Pijelonefritis	15 mg/kg dvaput na dan do najviše 250 mg dvaput na dan kroz 10 do 14 dana
Nekomplicirane infekcije kože i mekog tkiva	15 mg/kg dvaput na dan do najviše 250 mg dvaput na dan
Početni stadij Lajmske borelioze	15 mg/kg dvaput na dan do najviše 250 mg dvaput na dan kroz 14 dana (10 do 21 dan)

Nema iskustva u primjeni lijeka Xorimax u djece mlađe od 3 mjeseca.

Cefuroksimaksetil tablete i cefuroksimaksetil granule za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentne i ne mogu se zamijeniti na osnovi miligram-za-miligram (vidjeti dio 5.2.).

#### Oštećenje bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika s bubrežnim zatajenjem nije utvrđena. Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. U bolesnika sa znatnim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se smanjivanje doze cefuroksima kako bi se kompenziralo usporeno izlučivanje. Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Tablica 3. Preporučeno doziranje Xorimax tableta kod bubrežnog oštećenja

Klirens kreatinina	T <sub>1/2</sub> (sat)	Preporučeno doziranje
$\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4 – 2,4	nije potrebno prilagođavati dozu (daje se standardna doza od 125 mg do 500 mg dvaput na dan)
10 – 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	daje se standardna individualna doza svaka 24 sata
$< 10$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	daje se standardna individualna doza svakih 48 sati
Bolesnici na hemodijalizi	2 - 4	potrebno je dati dodatnu

		standardnu pojedinačnu dozu na kraju svake dijalize
--	--	---

#### Oštećenje jetre

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem jetre. S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da oštećenje jetre nema utjecaja na farmakokinetiku cefuroksima.

#### Način primjene

Lijek se primjenjuje oralno.

Xorimax filmom obložene tablete treba uzeti nakon obroka radi optimalne apsorpcije.

Xorimax filmom obložene tablete ne smiju se lomiti i zbog toga su neprikladne za liječenje bolesnika koji ne mogu progutati tabletu. Kod djece se može primijeniti cefuroksimaksetil suspenzija.

Dozu lijeka od 125 mg moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži cefuroksimaksetil u potrebnoj dozi.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na cefalosporinske antibiotike.

Teške reakcije preosjetljivosti u anamnezi (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (peniciline, monobaktame i karbapeneme).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Reakcije preosjetljivosti

Zbog rizika od moguće križne preosjetljivosti, poseban oprez preporučuje se u bolesnika koji su ranije imali alergijsku reakciju na penicilin ili druge beta-laktamske antibiotike. Kao i kod ostalih beta-laktamskih antibiotika, tako i kod cefuroksima, zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti, liječenje s cefuroksimom odmah treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće hitne mjere liječenja.

Prije početka liječenja, treba se utvrditi da li bolesnik u anamnezi ima zabilježene teške reakcije preosjetljivosti na cefuroksime, na druge cefalosporine ili na bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika. Ukoliko se cefuroksim daje bolesnicima s lakšim reakcijama preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike u anamnezi, potreban je oprez.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multiformni eritem (EM) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koja može biti opasna po život ili smrtonosna, zabilježene su u bolesnika prilikom liječenja cefuroksimom (vidjeti dio 4.8). Prilikom propisivanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih se treba pomno pratiti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je prekinuti primjenu cefuroksimom i razmotriti alternativni način liječenja.

#### Jarisch-Herxheimer reakcija

Jarisch-Herxheimer reakcija zabilježena je kod liječenja Lajmske boreliozе cefuroksimaksetilom. Ova reakcija proizlazi izravno iz baktericidnog djelovanja cefuroksimaksetila na bakterijskog uzročnika Lajmske boreliozе, a to je spiroheta *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima bi trebalo objasniti da je to česta i obično samo-ograničavajuća posljedica liječenja Lajmske boreliozе antibioticima (vidjeti dio 4.8).

#### Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Kao i kod drugih antibiotika, primjena cefuroksimaksetila može rezultirati prekomjernim rastom kandidate. Dugotrajna uporaba također može rezultirati prekomjernim rastom drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoka i *Clostridium difficile*), što može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pseudomembranozni kolitis povezan s uporabom antibiotika zabilježen je kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i cefuroksim, a po težini može varirati od blagog do po život opasnog. Ovu dijagnozu treba imati u vidu kod bolesnika s dijarejom koja se javlja tijekom liječenja ili nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.8). U ovim slučajevima treba razmotriti mogućnost prekida liječenja cefuroksimom i uvođenja specifičnog liječenja *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8).

#### Ometanje dijagnostičkih testova

Lažno pozitivni rezultati Coomb's testa, vezani uz primjenu cefuroksima, mogu ometati izvođenje križnih testova krvi (vidjeti dio 4.8).

S obzirom na mogućnost pojave lažno negativnih rezultata kod fericijanid testa u bolesnika koji uzimaju cefuroksimaksetil, preporučuje se da se za određivanje glukoze u krvi/plazmi koriste metode ili glukoza-oksidade ili heksokinaze.

#### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lijekovi koji smanjuju želučanu kiselost mogu smanjiti bioraspoloživost cefuroksimaksetila u usporedbi s bioraspoloživošću lijeka uzetog na tašte i imaju tendenciju poništavanja učinka poboljšane apsorpcije nakon obroka.

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Istodobna primjena probenecida značajno povećava vršnu koncentraciju cefuroksima, površinu ispod krivulje vremena - koncentracije u serumu i poluvremena izlučivanja.

Istodobna primjena oralnih antikoagulansa može dovesti do povećanja INR.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni cefuroksima u trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale postojanje štetnih učinaka na trudnoću, embrionalni i fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj kod životinja. Xorimax se može propisati trudnici samo ako očekivana korist višestruko nadilazi mogući rizik.

#### Dojenje

Cefuroksim se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Ne očekuju se štetni učinci kod primjene lijeka u terapijskim dozama, iako se rizik od pojave dijareje ili gljivičnih infekcija sluznice ne može isključiti. To može utjecati na moguću potrebu prekida dojenja. U obzir treba uzeti i mogućnost senzibilizacije. Cefuroksim se može uzimati za vrijeme dojenja samo nakon liječničke procijene koristi i rizika.

## Plodnost

Nema podataka o učincima cefuroksimaksetila na plodnost u ljudi. Studije animalne reprodukcije nisu pokazale štetne učinke na plodnost kod životinja.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ne postoje studije o utjecaju cefuroksimaksetila na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Ipak, s obzirom da ovaj lijek može izazvati omaglicu, bolesnike treba upozoriti da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Najčešće nuspojave su prekomjerni rast kandidate, eozinofilija, glavobolja, omaglica, gastrointestinalni poremećaji i prolazni porast jetrenih enzima.

Kategorizacija učestalosti nuspojava, navedena u nastavku, procijenjena je, jer za većinu nuspojava nisu dostupni odgovarajući podaci za izračunavanje učestalosti (na primjer, podaci iz placebom kontroliranih ispitivanja). Osim toga, učestalost pojedinih nuspojava povezanih uz cefuroksimaksetil može se razlikovati po indikacijama.

Podaci iz velikih kliničkih ispitivanja korišteni su za određivanje učestalosti vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Učestalost ostalih nuspojava (npr. onih koje se pojavljuju u <1/10 000) određena je uglavnom na temelju podataka iz post-marketinških studija i odnosi se uglavnom na stopu prijavljivanja, a ne na stvarnu učestalost. Podaci iz placebom kontroliranih ispitivanja nisu dostupni. Gdje su incidencije izračunavane iz podataka dobivenih u kliničkim ispitivanjima, one se baziraju na podacima o povezanosti s primjenom lijeka (procjena ispitivača). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućem nizu s obzirom na ozbiljnost.

Nuspojave povezane s liječenjem, svi sustavi, navedene su ispod i razvrstane s obzirom na učestalost i ozbiljnost prema organskom sustavu MedDRA klasifikacije. Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$ , < 1/10), manje česte ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), rijetke ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000), vrlo rijetke (<1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav klasifikacije</b>	<b>Česte</b>	<b>Manje česte</b>	<b>Nepoznato</b>
<u>Infekcije i infestacije</u>	prekomjerni rast kandidate		prekomjerni rast <i>Clostridium difficile</i>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	eozinofilija	pozitivni Coomb's test, trombocitopenija, leukopenija (ponekad izrazita)	hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>			vrućica uzrokovana lijekom, serumska bolest, anafilaksija, Jarisch-Herxheimer reakcija
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja, omaglica		
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	dijareja, mučnina, bol u abdomenu	povraćanje	pseudomembranozni kolitis
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazno povećanje razine jetrenih enzima		žutica (uglavnom kolestatska), hepatitis

<p><u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u></p>		<p>kožni osipi</p>	<p>urtikarija, pruritus, teške kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>, SCAR), uključujući multiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksička epidermalna nekroliza (egzantematozna nekroliza) (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), angioneurotski edem</p>
<p><i>Opis odabranih nuspojava</i>  Cefalosporini, kao skupina lijekova, imaju tendenciju apsorpcije na površinu membrana eritrocita i reakcije s protutijelima usmjerenim na tu klasu lijekova s posljedicom lažno pozitivnog Coomb's testa (što može ometati testove interakcije krvi primatelja i darivatelja) i vrlo rijetko hemolitičke anemije.</p> <p>Primijećeno je prolazno povećanje razine jetrenih enzima koje je obično reverzibilno.</p>			

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnosni profil cefuroksimaksetila u djece u skladu je s profilom u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu se javiti u bolesnika s oštećenjem bubrega ukoliko doza lijeka nije ispravno smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Serumska koncentracija cefuroksima može se smanjiti hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, cefalosporini II. generacije, ATK oznaka: J01DC02

### Mehanizam djelovanja

Cefuroksimaksetil se hidrolizira pomoću enzima esteraze u aktivni antibiotik cefuroksim. Cefuroksim inhibira sintezu staničnog zida bakterije tako što se veže na stanične receptore pod nazivom proteini koji vežu penicilin (PBP). Ovo dovodi do prekida biosinteze staničnog zida (peptidoglikan), što u konačnici vodi u lizu i smrt bakterijskih stanica.

### Mehanizam rezistencije

Bakterijska otpornost na cefuroksim može nastati zbog jednog ili više mehanizama:

- hidroliza beta-laktamazama. Cefuroksimi mogu efikasno hidrolizirati pojedine beta-laktamaze proširenoga spektra (ESBLs) i kromosomski kodiran (AmpC) enzim čija se indukcija ili stabilna derepresija može pojaviti u nekim aerobnim Gram-negativnim bakterijskim vrstama.
- smanjenje afiniteta proteina koji vežu penicilin za cefuroksim
- nepropusnost vanjske membrane Gram-negativnih organizama, što smanjuje pristup cefuroksima proteinima koji vežu penicilin
- bakterijske pumpe koje izbacuju lijek.

Očekuje se da će organizmi koji su stekli otpornost na druge injekcijske cefalosporine biti otporni i na cefuroksim.

Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi koji su stekli otpornost na peniciline mogu pokazati smanjenu osjetljivost ili otpornost na cefuroksim.

### Granične vrijednosti za cefuroksimaksetil

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) prema European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) su:

Mikroorganizmi	Granične vrijednosti (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1, 2</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus spp.</i>	bilješka <sup>3</sup>	bilješka <sup>3</sup>
Streptococcus A, B, C i G	bilješka <sup>4</sup>	bilješka <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 1
Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu <sup>1</sup>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Granične vrijednosti za cefalosporine kod *Enterobacteriaceae* otkriti će sve klinički važne mehanizme otpornosti (uključujući ESBL i plazmidom posredovane AmpC). Neki sojevi koji proizvode beta-laktamaze su osjetljivi ili intermedijarno osjetljivi na cefalosporine treće ili četvrte generacije s ovim graničnim vrijednostima i trebaju biti prijavljeni kao nađeni, npr. prisutnost ili odsutnost ESBL samo po sebi ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. U mnogim je područjima, određivanje i karakterizacija ESBL-a obavezna ili se preporuča u svrhu kontrole infekcije.

<sup>2</sup> Samo nekomplikirane infekcije urinarnog trakta (cistitis) (vidjeti dio 4.1)

<sup>3</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine može se zaključiti iz osjetljivosti na meticilin, osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, koji nemaju graničnih vrijednosti i ne smiju se koristiti u liječenju infekcija uzrokovanih stafilokokima.

<sup>4</sup> Beta-laktamska osjetljivost beta-hemolitičkog streptokoka grupa A, B, C i G može se zaključiti iz osjetljivosti na peniciline.

<sup>5</sup> nedovoljno podataka da je predmetna vrsta dobar cilj za terapiju ovim lijekom.

Mogu biti prijavljeni MIC-ovi s komentarom, ali bez prateće S ili R – kategorizacije.

S = osjetljivo, R = rezistentno



### Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može varirati zemljopisno i vremenski, stoga je poželjno uzeti u obzir lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je lokalna prevalencija rezistentnih sojeva toliko velika da je djelotvornost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, treba potražiti stručni savjet.

Cefuroksim je obično *in vitro* djelotvoran protiv sljedećih mikroorganizama:

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)* <b>Koagulaza negativni stafilokok (osjetljiv na meticilin)</b> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirohete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Vrste čija rezistencija može biti problem</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (osim <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia spp.</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<b>Inherentno rezistentni mikroorganizmi</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Drugi:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>



\*Svaki meticilin-rezistentni *S.aureus*, rezistentan je i na cefuroksim.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, cefuroksimaksetil se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta te se brzo hidrolizira u crijevnoj sluznici i u krvi, uzrokujući oslobađanje cefuroksima u cirkulaciju. Apsorpcija je optimalna kada se cefuroksimaksetil uzme odmah nakon obroka.

Nakon primjene cefuroksimaksetil tableta, vršna razina u serumu (2,1 µg/ml za dozu od 125 mg, 4,1 µg/ml za dozu od 250 mg, 7,0 µg/ml za dozu od 500 mg i 13,6 µg/ml za dozu od 1000 mg) javlja se približno 2 do 3 sata nakon doziranja, kod primjene s hranom. Stopa apsorpcije cefuroksima iz suspenzije je smanjena u usporedbi s tabletama, što dovodi do kasnijih, nižih vršnih razina u serumu i smanjenja sustavne bioraspoloživosti (manja za 4 do 17%).

Cefuroksimaksetil oralna suspenzija nije bioekvivalentna cefuroksimaksetil tabletama u ispitivanjima na zdravim odraslim osobama i zbog toga nije zamjenjiva na osnovi „miligram za miligram“ (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika cefuroksima je linearna kod oralnih doza u rasponu od 125 do 1000 mg. Ne pojavljuje se akumuliranje cefuroksima nakon ponovljenih oralnih doza od 250 do 500 mg.

### Distribucija

Ustanovljeno je da je vezanje na proteine 33 do 55 %, ovisno o primijenjenoj metodologiji. Nakon primjene jedne doze od 500 mg cefuroksimaksetil tableta na 12 zdravih dobrovoljaca, prividni volumen raspodjele bio je 50 L (CV% = 28%). Koncentracije cefuroksima veće od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, tkivu sinusa, bronhalnoj sluznici, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobojnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žući, sputumu i očnoj vodi.

Cefuroksim prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod upale meninga.

### Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

### Eliminacija

Poluvrijeme života u serumu je između 1 i 1,5 sat. Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Bubrežni klirens je u području od 125 do 148 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Spol*

Nema razlike u zabilježenoj farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena.

#### *Stariji*

Nisu potrebne posebne mjere opreza u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega u dozama do normalnog maksimuma od 1 g dnevno. Kod starijih bolesnika veća je vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju, stoga dozu u starijih osoba treba prilagoditi u skladu s funkcijom bubrega (vidi dio 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

U starije dojenčadi (starije od 3 mjeseca) i u djece, farmakokinetika cefuroksima slična je onoj primijećenoj u odraslih osoba.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o korištenju cefuroksimaksetil u djece mlađe od 3 mjeseca.

#### *Oštećenje bubrega*

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika s oštećenjem bubrega nije utvrđena. Cefuroksim se primarno izlučuje bubregom. Dakle, kao i kod svih takvih antibiotika, u bolesnika s

izrazito oslabljenom funkcijom bubrega (npr. Clcr <30 ml/min) preporučljivo je smanjiti doziranje cefuroksima kako bi se kompenziralo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

#### *Oštećenje jetre*

Nema dostupnih podataka vezanih za bolesnike s oštećenjem jetre. Budući da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da prisutnost oštećenja jetre nema utjecaj na farmakokinetiku cefuroksima.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Za cefalosporine, najvažniji farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji korelira s *in vivo* učinkom je postotak intervala doziranja (%T) u kojem koncentracije nevezanog cefuroksima ostaju iznad minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) za individualne ciljne vrste (tj. %T>MIC).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Studije kancerogenosti nisu provedene, međutim ne postoje dokazi koji ukazuju na kancerogeni potencijal.

Aktivnost gama-glutamil transpeptidaze u urinu štakora je blokirana od strane raznih cefalosporina, međutim ta razina inhibicije je manja kod cefuroksima. To može biti značajno zbog interferencija u kliničkim laboratorijskim testovima kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra:

natrijev laurilsulfat  
kopovidon  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
magnezijev stearat (E470B)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
granulirani manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
krosprovidon (E1202)  
talk (E553B)

#### Ovojnica:

*Opadry YS-1R 7003*, bijeli:  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E 171)  
polietilenglikol  
polisorbat 80

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al strip pakiranje  
Al/Al blister pakiranje

Veličine pakiranja:  
250 mg: 10 tableta  
500 mg: 10, 16, 20 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Xorimax 250 mg: HR-H-230586705  
Xorimax 500 mg: HR-H-684676442

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. listopad 2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. prosinac 2022.