

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DURACEF 250 mg

DURACEF 500 mg

Tvrdé tobolky.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: cefadroxilum monohydricum, v množství odpovídajícím cefadroxilum 250 mg nebo 500 mg v 1 tobolce.

Pomocné látky: monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Popis přípravku: Duracef 250 mg: bílé tvrdé želatinové tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek, na obou částech s černým potiskem 7243.

Duracef 500 mg: bílé tvrdé želatinové tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek, na obou částech s černým potiskem 7244.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

DURACEF je indikován při terapii těchto infekcí, pokud jsou vyvolány citlivými mikroby:

- při infekcích horních i dolních dýchacích cest
- při infekcích kůže a měkkých tkání
- při infekcích močového a pohlavního ústrojí
- při dalších infekcích
- při osteomyelitidách a septických artritidách.

Duracef je obecně účinný při odstranění streptokoka z orofaryngu. Avšak údaje o účinnosti Duracefu v profylaxi následné reumatoidní horečky nejsou dostupné.

Kultivace a testy citlivosti by měly být provedeny před zahájením léčby a v jejím průběhu. Pokud je to potřebné, měly by být provedeny kontroly renální funkce. V případě nutnosti by měly být provedeny chirurgické postupy.

Mikrobiologická kultivace a testy citlivosti

Citlivost in vitro: in vitro jsou na cefadroxil citliví tyto mikrobi: Stafylokoky včetně kmenů koagulázopozitivních, koagulázonegativních a produkujících penicilinázu, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp.

Z dalších gramnegativů jsou citlivé některé kmeny H. influenzae, Salmonella sp. a Shigella sp. Necitlivá je však většina kmenů enterokoků (Streptococcus faecalis a Str. faecium), druhů Enterobacter sp, P. morganii, P. vulgaris. Cefadroxil nepůsobí na Pseudomonas sp. a na Acinetobacter calcoaceticus (dříve Mima sp. a Herella sp.).

Testy citlivosti

Nejpřesnější výsledky dávají testy, při nichž se měří poloměr inhibiční zóny. Jedna z doporučených metod používá Bauerova a Kirbyho postupu terčíkové difuze cefalosporinů; poloměr inhibiční zóny v tomto testu podává obraz o pravděpodobné minimální inhibiční koncentraci cefadroxilu. Při použití této metody znamená laboratorní údaj "citlivý", že testovaný mikrob je pravděpodobně vnímavý na terapii

DURACEFEM. Údaj "rezistentní" znamená, že mikrob pravděpodobně na terapii reagovat nebude. Údaj "středně citlivý" naznačuje, že mikrob by mohl být vnímavý při infekcích lokalizovaných v oblastech, kde je možné dosáhnout přiměřené koncentrace antibiotika, např. v močových cestách.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

DURACEF se užívá per os, je acidorezistentní a může se podávat nezávisle na jídle; podání spolu s jídlem však snižuje pravděpodobnost zažívacích potíží, které se někdy mohou vyskytnout. Užívá se jednou až dvakrát denně, v dávkovacích intervalech 24 nebo 12 hodin. Podává se ještě nejméně 3 dny po vymizení příznaků infekce.

##### Dávkování u dospělých

**Při nekomplikovaných zánětech dolních močových cest** (např. při cystitidě) je obvyklá dávka 1 až 2 g denně, buď najednou nebo rozděleně do dvou jednotlivých dávek.

**Při ostatních zánětech močových cest** se užívá 2 g denně, rozděleně do dvou dávek.

**Při zánětech kůže a kožních adnex** je obvyklá dávka 1 g denně, buď v jediné denní dávce nebo rozděleně do dvou dílčích dávek.

**Při faryngitidě a tonzilitidě** vyvolané beta-hemolytickým streptokokem skupiny A, je obvyklá denní dávka 1 g, buď najednou nebo rozděleně do dvou dílčích dávek; trvání terapie je minimálně 10 dní.

**Při infekcích horních a dolních dýchacích cest:** při mírných infekcích je obvyklá dávka 1 g denně ve dvou dílčích dávkách (tj. 2krát denně po 500 mg), při středně těžkých a těžkých infekcích 1 až 2 g denně ve dvou dílčích dávkách (tj. každých 12 hodin 500 mg až 1 g).

##### Dávkování u dětí

Doporučená dávka pro děti je 25 mg/kg/den až 50 mg/kg/den, rozděleně do dvou dílčích dávek po dvanácti hodinách.

Při léčení infekcí, vyvolaných beta-hemolytickými streptokoky je nutno podávat DURACEF po dobu nejméně 10 dní.

##### Dávkování při insuficienci ledvin

Při renální insuficienci je třeba upravit dávkování podle clearance kreatininu, aby se zabránilo kumulaci cefadroxilu v organismu. Doporučuje se tento postup: při hodnotách clearance kreatininu nad 50 ml/min zůstává dávkování stejné jako u pacientů s neporušenou funkcí ledvin.

Při hodnotách clearance kreatininu pod 50 ml/min je úvodní dávka DURACEFU u dospělých 1000 mg (bez zřetele ke stupni snížení clearance); další udržovací dávky jsou 500 mg a interval mezi nimi se prodlouží podle stupně snížení clearance kreatininu (počítáno pro clearance kreatininu ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) takto:

Clearance kreatininu	Časové odstupy mezi dávkami 500 mg
0 - 10 ml/min	36 hodin
10 - 25 ml/min	24 hodin
25 - 50 ml/min	12 hodin

U pěti dospělých anurických pacientů se ukázalo, že se hemodialýzou během 6 až 8 hodin extrahovalo z těla v průměru 63% perorální dávky 1 g.

(Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

#### 4.3 Kontraindikace

DURACEF je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na některá cefalosporinová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Při známé alergii pacienta na některé penicilinové antibiotikum se může cefalosporinové antibiotikum podávat jen s velkou obezřetností; mohou se totiž vyskytnout zkřížené alergie mezi peniciliny a cefalosporiny i alergické reakce na oba typy antibiotik.

DURACEF by se měl podávat s opatrností také pacientům, kteří mají v anamnéze jakékoli alergické reakce, zejména na některé léčivo.

Velké opatrnosti je třeba u pacientů s průjmovým onemocněním nebo gastrointestinálními poruchami - zejména pseudomembranózní kolitidou - i v anamnéze; stav by se mohl zhoršit přerůstáním necitlivých mikroorganismů.

Relativní kontraindikaci představuje i gravidita.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se včas zjistil případný vývoj alergické, idiosynkratické nebo anafylaktické reakce. Objeví-li se reakce alergického charakteru, je třeba ihned zastavit další podávání DURACEFU a léčit alergickou reakci běžným způsobem (např. adrenalinem nebo jinými presorickými aminy, antihistaminiky, kortikosteroidy).

Při poruše renálních funkcí se snížením clearance kreatininu pod 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je třeba upravit dávkování. Při podezření na insuficienci ledvin je nutné pečlivě klinické sledování a přiměřená laboratorní kontrola před zahájením terapie i v jejím průběhu.

Při dlouhodobém podávání mohou přerůst nevnímavé mikroorganismy. Důležité je pečlivé klinické sledování pacienta a v případě superinfekce zavedení přiměřené terapie. Při vzniku průjmu je nutno uvážit možnost pseudomembranózní kolitidy. Jedna z příčin kolitidy může být přerůstání *Clostridium difficile* (jehož toxin se in vitro váže na cholestyramin nebo kolestipol). Mírné formy kolitidy mohou ustoupit po zastavení dalšího podávání antibiotika. Středně těžké a těžké případy vyžadují náhradu tekutin, elektrolytů a proteinů podle potřeby. Pokud kolitida trvá i po přerušení přívodu DURACEFU, anebo pokud je těžká, je při pseudomembranózní kolitidě vyvolané *Clostridium difficile* lékem volby perorální podávání vankomycinu.

Pozitivní přímý Coombsův test se někdy objeví při hematologických vyšetřeních pacientů, léčených cefalosporinovými antibiotiky, i u novorozenců, jejichž matky dostávaly cefalosporiny před porodem.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinicky významné interakce dosud nebyly popsány.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

a) V pokusech na myších nebyly prokázány nepříznivé účinky DURACEFU na vývoj fetu ani na fertilitu, a to ani po dávkách jedenáctkrát vyšších než odpovídá terapeutickým dávkám u člověka. Adekvátní studie u těhotných žen však nebyly provedeny.

b) Na základě údajů uvedených v bodě a) není přesné a definitivní posouzení rizika v jednotlivých obdobích těhotenství dosud možné.

c) DURACEF se v průběhu těhotenství a v období kojení má užívat jen ve zřetelně indikovaných případech.

Cefadroxil proniká do mateřského mléka, proto u kojících žen by měl být přípravek používán s opatrností.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

DURACEF nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky pozorované u cefadroxilu jsou podobné jako u jiných cefalosporinů.

Tabulka uvádí všechny zaznamenané nežádoucí účinky podle orgánové klasifikace a frekvence

výskytu za použití těchto kritérií výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Orgánová klasifikace</b>	<b>Výskyt</b>	<b>MedDRA terminologie</b>
Infekce a infestace	Vzácné Není známo	Vaginální infekce Genitální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Agranulocytóza, neutropenie a trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktické reakce, angioneurotický edém, hypersensitivita, sérová nemoc
Gastrointestinální poruchy	Časté Není známo	Průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení Pseudomembranózní kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Jaterní selhání, cholestáza a hepatická dysfunkce
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné Není známo	Urtikarie, rash, pruritus Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy pojivové tkáň	Není známo	Atralgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Pruritus genitalis
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Není známo	Zvýšení transamináz

**Alergické reakce** (rash, pruritus, urtikarie, angioneurotický edém) se mohou vyskytnout, obvykle však ustoupí po vysazení přípravku. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, serum sickness a anafylaktické reakce byly hlášeny vzácně.

**Gastrointestinální obtíže** jako nauzea a zvracení a dyspepsie se mohou vyskytnout. Jejich výskyt se ještě sníží, užívá-li pacient DURACEF spolu s jídlem - absorpce přípravku se tím nesníží. Někdy může vzniknout průjem. Při dlouhodobém užívání DURACEFU mohou přerůst necitlivé mikroorganismy a vyvolat pseudomembranózní kolitidu.

**Jiné nežádoucí účinky** jsou pruritus genitalis, genitální monilióza, kolpitida, přechodná neutropenie, horečka a mírné zvýšení aktivity sérových transamináz. Společně s dalšími cefalosporiny byl vzácně hlášen výskyt agranulocytózy, trombocytopenie a artralgie.

Během postmarketingového sledování byla hlášena hepatická dysfunkce včetně cholestázy a vzácně bylo hlášeno idiosynkratické hepatické selhání; kvůli nekontrolované povaze těchto spontánních hlášení nebyl stanoven příčinný vztah k DURACEFU.

#### 4.9 Předávkování

Údaje ze studie provedené u dětí mladších šesti let, které dostávaly penicilin v maximální dávce 250 mg/kg nebo deriváty cefalosporinu doporučené v dávce nižší než 250 mg/kg (tj. 5 až 10násobek doporučené dávky), nebyly spojeny se signifikantními výsledky. Není třeba žádné jiné léčby než běžný dohled a pozorování. Během 72hodinového sledování většina dětí zůstávala asymptomatická. U některých

děti byly hlášeny gastrointestinální poruchy a raš. U požití většího množství než 250 mg/kg vyvolat vyprázdnění žaludku (vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporiny I. generace, cefadroxil

ATC kód: J01DB05

Cefadroxil je cefalosporinové antibiotikum I. generace se širokým spektrem, použitelné perorálně. Tak jako ostatní beta-laktamová antibiotika působí i cefadroxil na citlivé mikroby baktericidně, inhibicí syntézy buněčné stěny.

Přímé farmakodynamické účinky na makroorganismus jsou méně významné.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

a) Cefadroxil se po perorálním podání přípravku DURACEF rychle a velmi dobře vstřebává. Cefadroxil je acidorezistentní, příjem potravy absorpci nesnižuje. Biologická dostupnost je vysoká, efekt prvního průchodu játry zanedbatelný.

Po perorálním podání dosahuje hladina v séru maxima asi za 1,5 hodiny; po podání 500 a 1000 mg dostoupí sérová hladina 16 resp. 28 µg/ml, ještě po 12 hodinách po aplikaci 500 mg jsou hladiny v séru měřitelné. Cca 20% látky je vázáno na bílkoviny plazmy.

Biologický poločas je u osob s normální funkcí ledvin cca 1,2 až 1,7 hodiny; do 24 hodin se vyloučí zhruba 90% podané dávky v nezměněné formě ledvinami. Po jednorázovém podání 500 mg dosahuje maximální koncentrace v moči cca 1800 µg/ml, maximum dosažené hladiny v moči se zvyšuje zhruba úměrně podané dávce. Po podání 1 g DURACEFU se hladina cefadroxilu v moči udržuje nad MIC (minimální inhibiční koncentrací) citlivých mikrobů po 20 až 22 hodin. Cefadroxil v doporučeném dávkování dosahuje terapeutických koncentrací mj. v plicích, tonzilách, prostatě, svalech, kloubech, synoviální tekutině, sputu, žluči a moči.

b) Při insuficienci ledvin se eliminace cefadroxilu zpomaluje.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Jde o přípravek s velice nízkou toxicitou: při jeho použití je třeba zvážit především citlivost mikrobů, z nežádoucích účinků možnost alergizace a případně přerůstání necitlivých mikrobů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, želatina, oxid titaničitý.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

Duracef 250 mg: krabička s 12 nebo 100 tobolekami

Duracef 500 mg: krabička s 12, 20 nebo 100 tobolekami

**6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB spol. s.r.o., Praha, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

DURACEF 250 mg: 15/009/84-A/C DURACEF 500 mg: 15/009/84-B/C

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

27.4. 1984 / 31.12. 2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31.12. 2009