

sp.zn. sukls33300/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DURACEF 500 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cefadroxilum 500 mg, jako cefadroxilum monohydricum 524,8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Popis přípravku: bílé tvrdé želatinové tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek, na obou částech tobolky s černým potiskem 7244.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DURACEF je indikován k léčbě následujících infekcí, pokud jsou vyvolány citlivými mikroby (viz bod 5.1.):

- při streptokokové faryngitidě a tonzilitidě
- při infekcích kůže a měkkých tkání;
- při nekomplikovaných infekcích močového ústrojí;
- při dalších infekcích - při osteomyelitidě a septické artritidě.

Pozornost má být věnována oficiálním pokynům týkajícím se vhodného použití antibakteriálních látek.

Kultivace a testy citlivosti se mají provádět před zahájením léčby a v jejím průběhu. Pokud je to potřebné, mají se provést kontroly renální funkce. V případě nutnosti mají být provedeny chirurgické výkony.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na citlivosti patogenů, závažnosti onemocnění a na klinickém stavu pacienta (funkci ledvin).

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností větší než 40 kg (bez poruchy funkce ledvin)

Nekomplikované záněty močových cest: obvyklá dávka je 1 až 2 g denně, buď najednou, nebo rozděleně do dvou jednotlivých dávek.

Záněty kůže a měkkých tkání: obvyklá dávka je 1 g denně, buď v jediné denní dávce, nebo rozděleně do dvou dílčích dávek.

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

Pediatrická populace s tělesnou hmotností pod 40 kg (bez poruchy funkce ledvin)

Doporučená dávka pro děti s hmotností menší než 40 kg je 25 mg/kg/den až 50 mg/kg/den, rozděleně do dvou dílčích dávek po 12 hodinách.

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

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je třeba upravit dávkování podle clearance kreatininu, aby se zabránilo kumulaci cefadroxilu v organismu. Při hodnotách clearance kreatininu nad 50 ml/min/1,73 m² zůstává dávkování stejné jako u pacientů s neporušenou funkcí ledvin. Při hodnotách clearance kreatininu pod 50 ml/min je úvodní dávka přípravku DURACEF u dospělých 1000 mg (bez ohledu na stupeň snížení clearance); další udržovací dávky jsou 500-1000 mg a interval mezi nimi se prodlouží podle stupně snížení clearance kreatininu (počítáno pro clearance kreatininu ml/min/1,73 m²) takto:

Dávkování pro dospělé:

Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávkování
0 - 10	500 mg každých 36 hodin
10 - 25	500 mg každých 24 hodin
25 - 50	500-1000 mg každých 12 hodin

U 5 dospělých pacientů s anurií se ukázalo, že se hemodialýzou během 6 až 8 hodin extrahovalo z těla v průměru 63 % perorální dávky 1 g (viz bod 4.4).

Děti (< 40 kg) s poruchou funkce ledvin

Cefadroxil není indikován u dětí trpících poruchou funkce ledvin a u dětí vyžadujících hemodialýzu.

Dávkování při poruše funkce jater

Není nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

Jelikož je cefadroxil vylučován ledvinami, má být dávka v případě potřeby upravena, jak je popsáno v bodu *Poruchy funkce ledvin*.

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.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, další cefalosporinová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza závažné alergické reakce na penicilin nebo na jakákoli jiná beta-laktamová antibiotika.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

DURACEF je obecně účinný při eliminaci streptokoka z orofaryngu. Údaje o účinnosti přípravku DURACEF v profylaxi následné revmatoidní horečky však nejsou dostupné.

Penicilin je lékem první volby pro léčbu infekce bakterií *Streptococcus pyogenes* a pro prevenci revmatické horečky. Údaje pro cefadroxil nejsou dostatečně významné pro profylaktickou léčbu.

Hypersenzitivní reakce

Před podáním přípravku DURACEF je nutné pečlivě zjistit alergické reakce na cefadroxil, cefalosporiny, peniciliny nebo jiné alergeny v anamnéze. Jestliže se má přípravek podat pacientům s nezávažnou alergií na penicilin v anamnéze, je třeba opatrnosti, protože byla dokumentována zkřížená hypersenzitivita mezi beta-laktamovými antibiotiky, která se může objevit až u 10 % těchto pacientů.

Objeví-li se reakce alergického charakteru (kopřivka, vyrážka, svědění, pokles krevního tlaku a zvýšení tepové frekvence, respirační poruchy, kolaps atd.), je třeba ihned zastavit další podávání přípravku DURACEF. Závažné akutní projevy hypersenzitivity mohou vyžadovat mimořádná léčebná opatření (např. podání epinefrinu nebo jiných presorických aminů, antihistaminik, kortikosteroidů).

Pseudomembranózní kolitida

Průjmy spojené s bakterií *Clostridium difficile* byly popsány jako důsledek podávání u téměř všech antibakteriálních látek včetně cefadroxilu. Jejich závažnost může kolísat od lehkých průjmů až k fatální kolitidě (viz bod 4.8). Jejich výskyt lze předpokládat u všech pacientů s průjmem po léčbě antibiotiky. Rovněž je nezbytná pečlivá anamnéza, jelikož výskyt průjmů spojených s bakterií *C. difficile* byl zaznamenán i po více než 2 měsících od ukončení léčby antibiotiky. Jestliže je tento typ průjmu suspektní nebo potvrzený, pak probíhající musí být antibiotická léčba, jiná než proti bakterii *C. difficile*, ukončena.

Porucha funkce ledvin

Přípravek se má užívat s opatrností při poruše renálních funkcí (viz bod 4.2). Při podezření nebo při již existující poruše funkce ledvin je nutné pečlivé klinické sledování a přiměřená laboratorní kontrola před zahájením terapie i v jejím průběhu.

Přerůstání necitlivých mikroorganismů

Při dlouhodobém podávání mohou přerůstat necitlivé mikroorganismy. Důležité je pečlivé klinické sledování pacienta a, v případě superinfekce, zavedení přiměřené terapie.

Interference s diagnostickými testy

Výsledek Coombsova testu může být v průběhu léčby nebo po léčbě cefadroxilem přechodně pozitivní. To platí i pro Coombsův test provedený u novorozenců, jejichž matky byly před porodem léčeny cefalosporiny.

Falešně pozitivní reakce mohou být získány z testů moči na glukózu, které používají metodu redukce mědi (Benediktův roztok, Fehlingův roztok, Clinitest). Doporučuje se použít metodu glukózové oxidázy.

Anamnéza gastrointestinálních chorob

Přípravek má být u pacientů s gastrointestinálními poruchami v anamnéze, zejména s kolitidou, používán s opatrností.

Laktóza

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

Dlouhodobé užívání

Při dlouhodobém užívání je doporučena častá kontrola krevního obrazu a pravidelné testy funkce jater a ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se nedoporučuje

Bakteriostatická antibiotika

Cefadroxil se nemá kombinovat s bakteriostatickými antibiotiky (např. tetracyklin, erythromycin, sulfonamidy, chloramfenikol), protože existuje možnost antagonistického účinku.

Nefrotoxické léky

Je třeba se vyvarovat léčbě cefadroxilem v kombinaci s aminoglykosidovými antibiotiky, polymyxinem B, kolistinem nebo s vysokou dávkou kličkových diuretik, protože tyto kombinace mohou zesílit nefrotoxické účinky.

Antikoagulační léky

Při souběžném dlouhodobém užívání antikoagulancií nebo inhibitorů agregace trombocytů jsou nutné časté kontroly koagulačních parametrů, aby se zabránilo hemoragickým komplikacím.

Bezpečnostní opatření

Souběžné podávání probenecidu snižuje renální eliminaci cefadroxilu, proto může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací cefadroxilu, jestliže je cefadroxil podáván v kombinaci s probenecidem. Cefadroxil se váže na kolestyramin, což může vést ke snížení biologické dostupnosti cefadroxilu. Pacientům užívajícím antibakteriální přípravky, nebo do tří dnů od jejich použití, nemají být podávány živé perorální vakcíny proti břišnímu tyfu. Toto doporučení se nevztahuje na kapsulární polysacharidové vakcíny proti břišnímu tyfu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

V pokusech na myších nebyly prokázány nepříznivé účinky přípravku DURACEF na fertilitu.

Těhotenství

Na základě dosud dostupných údajů není přesné a definitivní posouzení rizika v jednotlivých obdobích těhotenství dosud možné.

DURACEF se v průběhu těhotenství má užívat jen ve zřetelně indikovaných případech.

Kojení

Cefadroxil proniká do mateřského mléka, proto u kojících žen má být přípravek používán s opatrností. Je možná senzibilizace, průjem nebo kolonizace sliznice kojence houbami.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cefadroxil má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Cefadroxil může způsobovat bolesti hlavy, závratě, nervozitu, nespavost a únavu, a proto může být schopnost řídit a obsluhovat stroje ovlivněna (viz bod 4.8).

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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	MedDRA terminologie
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 Stevens-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 hladin aminotransferáz

Alergické reakce - spolu s dalšími cefalosporiny byly pozorovány alergické projevy, jež zahrnovaly pruritus, rash, urtikarii, angioneurotický edém. Tyto reakce obvykle ustoupily po vysazení přípravku. Byly hlášeny erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, sérová nemoc a anafylaktické reakce.

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

Jiné nežádoucí účinky jsou pruritus genitalis, genitální kandidóza, kolpitida, středně těžká přechodná neutropenie, horečka a zvýšení aktivity sérových aminotransferáz. 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 přípravku DURACEF.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V této souvislosti nejsou zatím dostupné žádné klinické zprávy o cefadroxilu. S ohledem na zkušenosti získané u jiných cefalosporinů jsou ale možné následující příznaky: nauzea, halucinace, hyperreflexie, extrapyramidové příznaky, zastřené vědomí nebo dokonce kóma a porucha funkce ledvin. První pomoc při požití toxických dávek: vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku, v případě potřeby hemodialýza. Sledujte a v případě potřeby upravte vodní a elektrolytovou rovnováhu, sledujte funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny I. generace.

ATC kód: J01DB05

Mechanismus účinku

Cefadroxil je cefalosporin k perorálnímu podávání, který inhibuje syntézu bakteriální stěny aktivně se dělicích buněk vazbou k jednomu nebo více proteinům vázajícím penicilin. Výsledkem je vznik vadné buněčné stěny, která je osmoticky nestabilní, a rozklad bakteriálních buněk.

Rezistence

Rezistence gramnegativních bakterií na cefalosporiny, stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik, je způsobena kombinací stupně propustnosti vnější membrány, afinity a stability vůči beta-laktamázám, a účinností cefalosporinů proti cílovým místům (proteinům vázajícími penicilin).

Cefadroxil je inaktivován beta-laktamázami, které mohou účinně hydrolyzovat cefalosporiny, např. mnoha beta-laktamázami s rozšířeným spektrem a chromozomálními cefalosporinázami, jako jsou enzymy typu AmpC.

Nelze očekávat, že bude cefadroxil aktivní proti bakteriím s proteiny vázajícími penicilin, které mají sníženou afinitu k beta-laktamovým lékům.

In vitro jsou perorální cefalosporiny první generace méně účinné na gram-pozitivní mikroorganismy než peniciliny G a V a na *H. influenzae* jsou méně účinné než aminopeniciliny.

Hraniční hodnoty

Podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) byla definována následující doporučení týkající se hraničních hodnot.

(Tabulka hraničních hodnot pro interpretaci MIC a průměru zón, verze 5, 2015-01-01):

Cefadroxil (EUCAST tabulka klinických hraničních hodnot)	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)	
	C ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> (pouze nekomplikované infekce močových cest)	16	16
<i>Staphylococcus spp.</i>	Poznámka 1	Poznámka 1
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	Poznámka 2	Poznámka 2
Druhově nespecifické hraniční hodnoty	IE	IE

Poznámka 1: Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti cefoxitinu s výjimkou ceftazidimu, cefiximu a ceftibutenu, které nemají hraniční hodnoty a nemají být použity pro stafylokokové infekce. Některé methicilin rezistentní *S. aureus* jsou citlivé na ceftarolin a ceftobiprol.

Poznámka 2: Citlivost streptokoků A, B, C a G na cefalosporiny je odvozena od citlivosti na benzylpenicilin.

IE: Neexistuje dostatek důkazů o tom, že daný druh je dobrým cílem pro terapii tímto lékem.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Pro cefalosporiny bylo prokázáno, že nejdůležitější farmakokineticko-farmakodynamický index korelující s účinností *in vivo* je procento dávkového intervalu, při kterém koncentrace nevázaného cefadroxilu zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) pro jednotlivé cílové druhy (tzn. %T>MIC).

Citlivost

Prevalence rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase a je žádoucí mít k dispozici lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby by měla být vyhledána rada odborníka, je-li lokální prevalence rezistence taková, že je použití léku minimálně u některých typů infekcí sporné.

Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Streptococci skupiny B, C a G

*Streptococcus pyogenes**

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Staphylococcus aureus (citlivý na methicilin)*

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae[§]

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Citrobacter diversus[§]

E. coli[§]

K. pneumoniae[§]

K. oxytoca[§]
P. mirabilis[§]

Přirozeně rezistentní mikroorganismy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococci

Staphylococcus aureus (rezistentní na methicilin)

Staphylococcus epidermidis (rezistentní na methicilin)

Streptococcus pneumoniae (intermediární a rezistentní na penicilin)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

P. vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

H. influenzae

Moraxella catarrhalis

Jiné druhy

Chlamydia spp.

Mykoplasma spp.

Legionella spp.

* Klinická účinnost byla prokázána pro citlivé izoláty ve schválených klinických indikacích.

§ Organismy s přirozenou střední citlivostí

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se cefadroxil rychle a velmi dobře vstřebává. Příjem potravy nemá na jeho absorpci (AUC) prakticky žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání dosahuje hladina v séru maxima asi za 1,5 hodiny; po podání 500 a 1000 mg dostoupí sérová hladina 16 resp. 30 µg/ml, ještě po 12 hodinách po aplikaci 500 mg jsou hladiny v séru měřitelné. Cca 20 % látky je vázáno na bílkoviny plazmy. Cefalosporiny nepronikají do mozkomíšního moku a nemají být používány k léčbě meningitidy.

Biotransformace

Cefadroxil není metabolizován.

Eliminace

Cefadroxil je eliminován pomaleji, než srovnatelné perorální cefalosporiny; jeho biologický poločas u osob s normální funkcí ledvin je přibližně 1,2 až 1,7 hodiny, takže interval mezi dávkami je možné prodloužit na 12 až 24 hodin. Zhruba 90 % podané dávky v nezměněné formě ledvinami do 24 hodin. 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 1g přípravku DURACEF se hladina cefadroxilu v moči udržuje nad MIC (minimální inhibiční koncentrací) citlivých mikrobů po dobu 20 až 22 hodin. Cefadroxil může být eliminován z organismu hemodialýzou.

Charakteristiky u pacientů se sníženou clearance kreatininu, známkou poruchy funkce ledvin

Eliminace je zpomalená u pacientů s poruchou funkce ledvin, takže interval mezi dávkami musí být prodloužen (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné dlouhodobé studie ke stanovení kancerogenity nebyly provedeny. Testy genetické toxicity nebyly provedeny (viz bod 4.6). Histopatologické vyšetření jater, ledvin, sleziny, nadledvin, žaludku, dvanáctníku a pohlavního ústrojí potkanů po podání cefadroxilu v dávce 400 mg / kg / den po dobu 6 týdnů neodhalilo žádné problémy související s malignitou. Reprodukční studie provedené na myších a potkanech neprokázaly žádný vliv na reprodukční schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
želatina
oxid titaničitý
černý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

Krabička s 12, 20 nebo 100 tobolekami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/009/84-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.4. 1984
Datum posledního prodloužení registrace: 1.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 2. 2020