

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SUPRAX
200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 223,84 mg trihydrátu cefixímu, čo zodpovedá 200 mg cefixímu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Bikonvexné podlhovasté biele filmom obalené tablety so zaoblenými, stenčenými rohmi.
Vyryté: EM72 a dva dekoratívne zárezy na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Suprax 200 mg filmom obalené tablety je vhodný na liečbu nasledovných bakteriálnych infekcií, spôsobených baktériami citlivými na cefixím:

- infekcie horných a dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída),
- infekcie ucha, nosa a oblasti hrtana (napr. zápal stredného ucha, sínusitída, tonzilitída, faryngitída, laryngitída),
- nekomplikované akútne a opakované infekcie močových ciest (napr. cystitída, cystouretritída, nekomplikovaná pyelonefritída, akútna nekomplikovaná kvapavka).

Suprax 200 mg filmom obalené tablety sú indikované pre dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov veku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa môže upraviť v závislosti od veku pacienta, telesnej hmotnosti, závažnosti infekcie a renálnej funkcie (pozri časť 4.4). Liek sa podáva perorálne raz alebo dvakrát denne.

Dospelí a dospievajúci nad 12 rokov

400 mg denne v 1 alebo 2 jednotlivých dávkach (1 filmom obalená tableta ráno a 1 večer).

Akútna nekomplikovaná kvapavka

U nekomplikovanej kvapavky je účinné jednorazové podanie 400 mg cefixímu. Výsledok terapie kvapavky sa musí skontrolovať bakteriálnou kultiváciou o 3 – 4 dni po podaní lieku.

Starší pacienti

U starších pacientov sa všeobecne nevyžaduje úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť cefixímu nebola stanovená u detí mladších ako 6 mesiacov. Cefixín sa nemá podávať deťom mladším ako 6 mesiacov. Pre deti vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov sa odporúča cefixím v liekovej forme perorálna suspenzia. Tablety sa odporúčajú pre dospievajúcich starších ako 12 rokov.

Dospievajúci nad 12 rokov

Dávkovanie v tejto skupine je rovnaké ako u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

V prípade ťažkej poruchy renálnych funkcií sa musí dávka redukovať.

U dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov s klírensom kreatinínu nižším ako 20 ml/min/1,73 m², je odporúčaná dávka 1-krát 200 mg.

Dĺžka liečby

V prípade bakteriálnych infekcií závisí od priebehu ochorenia. Antibiotické kúry trvajú zvyčajne 5 – 10 dní.

V liečbe streptokokových infekcií treba pokračovať aspoň 10 dní, aby sa predišlo možným neskorším komplikáciám.

Pri liečbe nekomplikovaných infekcií dolných močových ciest u žien je zvyčajne dostatočná 1 až 3-dňová liečba.

Spôsob podávania

Na perorálne podanie.

Cefixím sa smie podávať pred alebo počas jedla, nemá to žiadny vplyv na absorpciu liečiva.

Filmom obalené tablety sa majú zapíť hojným množstvom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poznámka:

Verifikované infekcie vyvolané stafylokokmi sa nesmú liečiť Supraxom, keďže stafylokoky sú rezistentné na túto látku.

Závažné kožné nežiaduce účinky:

Závažné kožné nežiaduce účinky ako toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a vyrážka z liekov spolu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS - Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) boli zaznamenané u niektorých pacientov liečených cefixímom. Ak dôjde k závažným kožným nežiaducim účinkom, liečba cefixímom sa musí ukončiť a má sa zabezpečiť vhodná liečba a/alebo opatrenia.

Encefalopatia

Pri používaní betalaktámových antibiotík vrátane cefixímu bola hlásená encefalopatia (pozri časti 4.8 a 4.9), najmä u starších pacientov a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo poruchami centrálného nervového systému. Ak existuje podozrenie na encefalopatiu súvisiacu s cefixímom, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Precitlivenosť na penicilíny:

Cefixím sa má podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou precitlivenosti na penicilíny. Treba zvážiť možnosť skríženej alergie s inými beta-laktámovými antibiotikami.

Preto sa má venovať zvláštna pozornosť pacientom s diagnostikovanou alergiou alebo bronchiálnou astmou v anamnéze. V prípade anafylaktickej reakcie sa má rýchlo podať adrenalin, kyslík a steroidy, ako aj zaistiť voľné dýchacie cesty.

Hemolytická anémia:

Pri cefalosporínoch (ako triede) bola popísaná liekom vyvolaná hemolytická anémia, vrátane ťažkých prípadov s fatálnym koncom. Taktiež bol zaznamenaný opakovaný výskyt hemolytickej anémie po opakovanom podávaní cefalosporínov u pacienta s anamnézou hemolytickej anémie spojennej s cefalosporínmi (vrátane cefixímu).

Akútne zlyhanie obličiek:

Rovnako ako u iných cefalosporínov cefixím môže spôsobiť akútne zlyhanie obličiek, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy ako základného patologického stavu. Ak dôjde k akútnemu zlyhaniu obličiek, liečba cefixímom sa musí ukončiť a má sa prijať vhodná liečba a/alebo opatrenia.

Porucha funkcie obličiek:

V prípade ťažkej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu nižším ako 10ml/min/1,73 m²) sa cefixím má podávať zvlášť opatrne (pozri časť 4.2 a 5.2).

Pri kombinovaní cefixímu s aminoglykozidmi, polymyxínom B, kolistínom, viomycínom alebo s vysokými dávkami kľúčkových diuretík (napr. furosemid) treba zvlášť pozorne sledovať funkciu obličiek (pozri časť 4.5). To sa týka najmä pacientov s predchádzajúcim poškodením obličiek.

Záchvaty u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Viacero cefalosporínov bolo spájaných so vznikom záchvatov, predovšetkým u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak dávkovanie nebolo znížené. Ak sa vyskytnú záchvaty, liečba cefixímom sa má ukončiť a má sa začať primeraná liečba a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

Ďalšie upozornenie

U pacientov na dlhodobej liečbe vysokými dávkami cefixímu treba sledovať funkcie obličiek a pečene a krvný obraz.

Gastrointestinálne poruchy

Pacienti s ťažkými gastrointestinálnymi poruchami s vracaním alebo hnačkou nemajú byť liečení cefixímom, pretože sa nedá zabezpečiť dostatočná absorpcia (v takýchto prípadoch sa odporúča parenterálna liečba vhodným antibiotikom).

Antimikrobiálna rezistencia a superinfekcia

Liečba cefixímom môže zvýšiť riziko rozmnoženia baktérií rezistentných na lieky s klinicky zjavnou superinfekciou alebo bez nej.

Ako u všetkých antibiotík, dlhodobé alebo opakované užívanie môže v niektorých prípadoch viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Stav pacienta je potrebné sledovať a pri vzniku superinfekcie sa má nasadiť príslušná liečba.

Pseudomembranózna kolitída

V prípade závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe sa musí vziať do úvahy pseudomembranózna kolitída. V tomto prípade sa podávanie cefixímu musí ihneď ukončiť, musia sa odoslať vzorky na izolovanie a skúšku citlivosti vyvolávajúcich mikroorganizmov a má sa začať primeraná liečba (napr. perorálny vankomycín 4 x 250 mg denne). Lieky inhibujúce peristaltiku sú kontraindikované.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interferencia s laboratórnymi testami

Počas liečby Supraxom sú možné falošne pozitívne neenzymatické glukózové testy v moči (keď sa používa Benedictov roztok, Fehlingov roztok alebo Clinitest). Odporúča sa, aby sa používali glukózové testy, ktoré sa zakladajú na reakciách enzymatickej glukózooxidázy (napr. Tes-Tape). Počas liečby cefixímom sa môže vyskytnúť falošne pozitívny priamy Coombsov test.

Možno očakávať, že kombinácia cefixímu s potenciálne nefrotoxickými látkami (ako napr. aminoglykozidy, kolistín, polymyxín, viomycín) alebo silnými diuretikami (ako kyselina etakrinová alebo furosemid) bude zvyšovať riziko poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Týka sa to hlavne pacientov s predchádzajúcou renálnou insuficienciou.

U pacientov súčasne liečených cefixímom a antikoagulantami kumarínového typu bolo hlásené predĺženie protrombínového času s krvácaním a bez neho. Pretože cefixím môže zvýšiť účinok antikoagulantov, je preto vhodné sledovať koagulačné premenné. Cefixím sa má podávať opatrne pacientom užívajúcim antikoagulanty kumarínového typu napr. warfarín.

U zdravých dobrovoľníkov blokátor kalciových kanálov nifedipín zvyšoval biologickú dostupnosť cefixímu o približne 70%, ale klinická významnosť tohto zvýšenia sa nedokázala.

Doteraz sa nepozorovali metabolické interakcie liekov so Supraxom.

Mukolytiká acetylcysteínového typu možno užívať súčasne so Supraxom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť cefixímu u gravidných žien nebola stanovená. V reprodukčných štúdiách na zvieratách neboli dokázané žiadne teratogénne účinky. Napriek tomu používanie cefixímu počas gravidity, zvlášť v prvom trimestri, vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínos/ riziko. Cefixím prechádza placentou. Jeho hladina v pupočníkovej krvi nebola vyššia ako sérová koncentrácia u matky (dosahuje 1/6 – 1/2 hladiny v krvi matky).

Dojčenie

Nie je známe, či sa cefixím vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností s cefixímom sa liek nemá podávať dojčiacim ženám. Ak je liečba nevyhnutná, odporúča sa počas celého trvania liečby mlieko odsávať a znehodnotiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri posudzovaní nežiaducich účinkov sa používajú nasledovné frekvencie výskytu:

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 ($< 1/10\,000$),

neznáme (frekvenciu z dostupných údajov nemožno odhadnúť).

Počas klinických štúdií a/alebo po uvedení na trh boli pozorované tieto nežiaduce účinky.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: dlhodobé alebo opakované užívanie môže viesť k superinfekciám rezistentnými baktériami alebo hubami.
Neznáme: rezistencia patogénov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: eozinofília.
Veľmi zriedkavé: leukopénia, agranulocytóza, pancytopenia, trombocytopenia (ktoré sa spontánne upravili po ukončení liečby), koagulopatia.
Neznáme: hemolytická anémia, granulocytopenia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti všetkých stupňov závažnosti*, anafylaktické reakcie.
Veľmi zriedkavé: reakcia podobná sérovej chorobe.

Poruchy nervového systému

Menej časté: bolesť hlavy.
Zriedkavé: závrat.
Veľmi zriedkavé: prechodná hyperaktivita, zvýšený sklon k záchvatom.
Neznáme: encefalopatia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Neznáme: dyspnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: mäkká stolica, hnačka.
Menej časté: bolesti brucha, poruchy trávenia, nauzea a vracanie.
Zriedkavé: nechutenstvo, flatulencia.
Veľmi zriedkavé: pseudomembránová kolitída počas liečby alebo po nej. Tento stav je charakterizovaný ťažkou pretrvávajúcou hnačkou, a treba prijať liečebné protopatrenia (pozri časť 4.4).
Neznáme: dyspepsia.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Veľmi zriedkavé: hepatitída a cholestatická žltáčka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: erytém, vyrážka.
Zriedkavé: pruritus, zápal slizníc.
Veľmi zriedkavé: multiformný exsudatívny erytém, toxická epidermálna nekrolýza (TEN).
Neznáme: lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), Stevensov-Johnsonov syndróm, urtikária.

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: akútne renálne zlyhanie, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy ako základného patologického stavu.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: pyrexia, opuch tváre.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: reverzibilné zvýšenie sérových hladín pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, alkalické fosfatázy).
Zriedkavé: zvýšenie koncentrácie močoviny v krvi.

Veľmi zriedkavé: zvýšená hladina kreatinínu v krvi.
Neznáme: zvýšenie bilirubínu v krvi.

*Reakcie z precitlivivosti

Reakcie z precitlivivosti sú signifikantne častejšie po intramuskulárnom alebo intravenóznom použití ako počas používania perorálnych cefalosporínov.

Príznaky závažných akútnych reakcií z precitlivivosti sú nasledujúce: edém tváre, opuch jazyka, laryngeálny edém so siahnutím dýchacích ciest, palpitácie, dyspnoe, hypotenzia, ktoré môžu viesť k šoku. V takýchto prípadoch je nevyhnutný rýchly lekársky zákrok.

Manifestácia alergie z dôvodu precitlivivosti môže zriedkavo zahŕňať liekovú horúčku a veľmi zriedkavo bol tiež hlásený syndróm podobný sérovej chorobe, hemolytická anémia a intersticiálna nefritída.

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

Príznaky intoxikácie cefixímom nie sú známe.

Pri betalaktámových antibiotikách, ako je cefixím, existuje riziko encefalopatie, najmä v prípade predávkovania.

Nie je špecifické antidotum. Odporúča sa nasadenie všeobecných podporných opatrení. Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza nie sú vhodné na odstránenie cefixímu.

Pri liečbe anafylaktického šoku treba prijať zvyčajné pohotovostné opatrenia, ak je to možné hneď, ako sa objavia prvé príznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné betalaktámové antibiotiká, Cefalosporíny tretej generácie; ATC kód: J01DD08

Cefixím, liečivo Supraxu je cefalosporínové antibiotikum 3. generácie určené pre perorálne podávanie.

Mechanizmus účinku

Cefixím je perorálne cefalosporínové antibiotikum so štruktúrou, spektrom účinnosti a stupňom betalaktamázovej stability podobnej parenterálnym cefalosporínom tretej generácie cefotaximového typu. Cefixím má baktericídne účinky proti gram-pozitívnym a gram-negatívnym baktériám a má vysokú stabilitu voči mnohým klinicky relevantným betalaktamázam. Mechanizmus účinku cefixímu sa zakladá na inhibícii syntézy bunkovej steny. Cefixím má vysokú afinitu k penicilín viažucim proteínom (PBP) 1 (1a, 1b a 1c) a 3 a zabraňuje reakcii, pri ktorej sa tvoria priečne väzby.

Mechanizmy rezistencie

Rezistencia voči betalaktámom je sprostredkovaná nasledovnými mechanizmami:

- Produkcia betalaktamáz, ktoré môžu inaktivovať tieto antibiotiká, najmä široko spektrálne betalaktamázy (ESBL), ktoré sú aktívne proti väčšine cefalosporínov. ESBL sa nachádzajú predovšetkým u *Escherichia coli* alebo *Klebsiella pneumoniae* a sprostredkujú rôzne stupne rezistencie voči cefalosporínom tretej generácie.
- Znížená afinita PBP k betalaktámovým antibiotikám. Získaná rezistencia pneumokokov a iných streptokokov je spôsobená mutáciou ich endogénnych PBP.

- Rozvoj zníženej permeability bunkovej steny baktérie, ktorý bráni betalaktámom dosiahnuť miesto účinku.
- Aktívne efluxné pumpy môžu tiež ovplyvniť prienik, nakoľko odstraňujú antibiotikum z miesta jeho účinku.

Hraničné hodnoty:

Národná komisia pre klinické laboratórne štandardy (The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) stanovila nasledovné minimálne inhibičné koncentrácie ako hraničné hodnoty citlivosti niektorých bakteriálnych izolátov voči cefixímu:

- *Enterobacteriaceae*: citlivé $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$, stredne citlivé $2,0$ $\mu\text{g/ml}$ a rezistentné $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$.
- *Haemophilus spp.*: citlivé $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$.
- *Neisseria gonorrhoeae*: citlivé $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$.

V súčasnosti NCCLS neodporúča žiadne zlomové body pre *Streptococcus pneumoniae* alebo iné streptokoky, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* alebo iné ne-*Enterobacteriaceae*. Hraničná hodnota citlivosti $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ pre *S. pneumoniae* bola odvodená od farmakokinetických a farmakodynamických parametrov, založených na štandardnom dávkovaní. Citlivosť *S. pneumoniae* voči cefixímu sa dá odhadnúť podľa citlivosti voči penicilínu.

Doteraz neboli publikované hraničné hodnoty EUCAST.

Výskyt získanej rezistencie vybraných kmeňov sa môže líšiť geograficky a v čase, a preto sú potrebné miestne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je to potrebné, treba poskytnúť odborné stanovisko, ak je miestny výskyt rezistencie taký, že užitočnosť liečiva je prinajmenej u niektorých typov infekcií sporná.

Všeobecne citlivé kmene

Gram-pozitívne aeróbne mikroorganizmy

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes.

Gram-negatívne aeróbne organizmy

Escherichia coli %

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae %

Klebsiella oxytoca

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis %

Providencia sp.

Kmene, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Gram-negatívne aeróbne organizmy

Citrobacter freundii^{\$}

Enterobacter cloacae^{\$}

Morganella spp.

Morganella morganii^{\$}

Serratia marcescens^{\$}

Dedične rezistentné organizmy

Gram-pozitívne aeróbne organizmy

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Streptococcus pneumoniae (ak je stredne citlivý alebo rezistentný voči penicilínu)

Gram-negatívne aeróbne organizmy

Pseudomonas aeruginosa

Iné mikroorganizmy

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^s Kmene vykazujú prirodzenú strednú citlivosť.

[%] Betalaktamázy so širokým spektrom (ESBL) produkujúce kmene sú vždy rezistentné

Ďalšie informácie

Izoláty *S. pneumoniae*, ktoré sú citlivé na penicilín, sa dajú považovať za citlivé na cefixím. Miera rezistencie v Rakúsku, Nemecku, Taliansku, Belgicku, Česku, Švajčiarsku a Veľkej Británii zostáva nízka. Aj pri podozrení na infekciu *S. pneumoniae* je v týchto krajinách stále obhajovaná empirická liečba.

Kmene *Klebsiella spp.* a *E. coli*, ktoré produkujú betalaktamázy so širokým spektrom (ESBL) môžu byť klinicky rezistentné voči cefalosporínom, aj napriek zjavnej citlivosti *in vitro*, a preto ich treba považovať za rezistentné. Všetky cefalosporíny vykazujú *in vitro* aktivitu proti *S. aureus*, rezistentnému voči meticilínu (MRSA) a koagulázo-negatívnym stafylokokom, ale nie sú klinicky účinné. Preto treba za rezistentné považovať aj izoláty. To isté platí pre *Enterococcus spp.*

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia cefixímu je závislá od dávky, ale nie je jej priamo úmerná. Absolútna biologická dostupnosť je v rozsahu 22 – 54 % a príjem potravy na ňu nemá žiadny vplyv.

Po perorálnom podaní cefixímu zdravým dobrovoľníkom sa najvyššie koncentrácie v sére obvykle dosahujú po 3 až 4 hodinách. Po jednorazovej perorálnej dávke 50, 100 a 200 mg boli priemerné najvyššie sérové koncentrácie 1,02, 1,46, 2,63 a 3,85 mg/l.

Pediatrická populácia

Po podaní cefixímu deťom (do 12 rokov) v dávke 4 mg/kg telesnej hmotnosti, priemerná vrcholová sérová hladina dosiahne 1,8 µg/ml a pri dávke 8 mg/kg až 3,6 µg/ml.

Starší pacienti

Plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) je u starších pacientov iba mierne väčšia ako u mladších. Starší pacienti môžu byť liečení rovnakými dávkami ako ostatná populácia.

Distribúcia

Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg cefixímu sa dosiahnu koncentrácie v moči dlhšie ako 24 hodín, ktoré sú vyššie, ako je hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) vnímavých patogénov.

Cefixím sa objavuje vo vysokých koncentráciách v žlči. Po podaní 2-krát 200 mg/deň cefixímu počas dvoch dní pacientom čakajúcim na cholecystektómiu sa dosiahla priemerná koncentrácia v žlči 199,3 µg/ml 13 až 17 hodín po poslednej dávke. Približne 10 % podanej dávky sa vylučuje do žlče. Koncentrácie cefixímu boli nájdené v nasledujúcich tkanivách alebo orgánoch: tonzily (5 hodín po podaní 4 mg/kg cefixímu boli priemerné tkanivové koncentrácie v pravej a ľavej tonzile 0,74 a 0,53 µg/g); pľúcne tkanivo (7,8 hodín po podaní 200 mg cefixímu bola priemerná tkanivová koncentrácia 0,99 µg/g, kým 8 hodín po podaní 400 mg cefixímu priemerná tkanivová koncentrácia bola 1,76 µg/g); výtok z ucha (2 – 3 hodiny po podaní 100 mg cefixímu dvakrát denne počas liečby trvajúcej niekoľko dní bola koncentrácia vyššia ako 1 µg/ml); spútum (0,02 – 0,05 µg/ml po 100 mg dávke).

Biotransformácia

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa metabolizmu cefixímu. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom neboli nájdené v plazme ani v moči žiadne biologicky aktívne metabolity cefixímu.

Eliminácia

Vylučovací polčas cefixímu je 2 – 4 hodiny, nezávisí od dávky a liekovej formy. 10 – 20 % podanej látky sa vylučuje v nezmenenej podobe močom počas prvých 24 hodín po perorálnej dávke 100 – 200 mg.

Porucha funkcie obličiek

Štúdie u pacientov s rôznym stupňom renálnej dysfunkcie, ktorým sa podávali jednorazové 400 mg perorálne dávky cefixímu, ukázali, že polčas eliminácie, perorálny klírens (CL/F), renálny klírens a AUC boli v porovnaní so zdravými jedincami zmenené u pacientov s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 20 ml/min) a u tých, ktorí boli na hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD).

Tabuľka 2 Farmakokinetické vlastnosti (priemerné hodnoty) cefixímu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s rôznym stupňom renálnej dysfunkcie

Študovaná skupina	Cl _{Cr} (ml/min/ 1,73 m ²)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)	T1/2 _β (h)	AUC (mg·h/l)	Cl/F (ml/kg/h)	Renálny klírens (ml/kg/h)
Zdraví dobrovoľníci	111	4,9	4,9	3,2	40	141	22
Renálna dysfunkcia							
Veľmi mierna	71	5,8	4,0	4,7	57	127	22
Mierna	51	7,6	4,5	7,0	90	70	10
Stredne ťažká	28	7,5	3,5	7,2	100	80	3,7
Závažná	9,8	9,6	6,0	11,5 [#]	188 [#]	41 [#]	2,1 [#]
Hemodialýza	1,3	6,2	4,8	8,2	94	73	0,4 [#]
CAPD	3,0	10,2	5,0	14,9 [#]	220 [#]	42 [#]	0,5 [#]

Rozdiel štatisticky významný v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi

Skratky: Cl_{Cr} = klírens kreatinínu, T1/2_β = eliminačný polčas, Cl/F = perorálny klírens, CAPD = kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza

[#]p < 0,05 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah Účinnosť cefixímu koreluje s časom, kedy hladiny liečiva v sére zostávajú nad MIC (čas nad MIC) pre dotyčné baktérie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita cefixímu je nízka.

Štúdie toxicity opakovaných dávok vykázali účinky na gastrointestinálny trakt a obličky spájané s látkou. Ako iné cefalosporíny, aj cefixím treba považovať za potenciálne nefrotoxický.

Štúdie na potkanoch, myšiach a králikoch nepreukázali teratogénne účinky cefixímu. Podobne nemal cefixím žiaden zistiteľný účinok na plodnosť potkanov alebo ich peri- alebo postnatálny vývoj.

Množstvo *in vitro* a *in vivo* testov na mutagenitu preukázalo negatívne výsledky. Nakoľko vyšetrenia mutagenity a dlhodobé toxikologické štúdie na potkanoch nepriniesli dôkazy o karcinogénnom potenciále a cefixím sa zvyčajne nepoužíva na dlhodobú liečbu, neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

stearát horečnatý
predželatinovaný škrob
mikrokryštalická celulóza
dihydrát fosforečnanu vápenatého

Filmotvorný pot'ah:

laurylsíran sodný
ľahký tekutý parafín
oxid titaničitý (E 171)
hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistri.
20 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistri.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapešť
Gyömrői út 19-21.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0809/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 1995

Príloha č. 1 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2026/02347-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026