

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SUPRAX 400 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje 447,6 mg trihydrátu cefixímu , čo zodpovedá 400 mg cefixímu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje 2,1 mg sacharózy, menej ako 10 ppm siričitanov (vo forme SO₂), 0,000875 mg benzylalkoholu, 0,015 mg etanolu, 0,3 mg žlte oranžovej (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta.

Svetlo oranžové podlhovasté tablety s deliacimi ryhami na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Suprax 400 mg dispergovateľné tablety je vhodný na liečbu nasledovných bakteriálnych infekcií, spôsobených baktériami citlivými na cefixím u dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov:

- 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa môže upraviť v závislosti od veku pacienta, telesnej hmotnosti, závažnosti infekcie a funkcie obličiek (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 (polovica dispergovateľnej tablety ráno a polovica večer).

Akútna nekomplikovaná kvapavka

Pri akútnej nekomplikovanej kvapavke je všeobecne účinná jedna dávka 400 mg cefixímu. Úspech liečby gonoroických infekcií sa musí skontrolovať bakteriálnou kultiváciou 3 – 4 dni po liečbe.

Starší pacienti

U starších pacientov sa všeobecne nevyžaduje úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť cefixímu nebola stanovená u detí mladších ako 6 mesiacov. Pre deti vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov sa odporúča podávať cefixím v liekovej forme perorálnej suspenzie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s výrazne zníženou funkciou obličiek je potrebné zníženie dávok. U pacientov so zníženou funkciou obličiek, s klírensom kreatinínu nižším ako 20 ml/min/1,73 m² sa odporúča úprava dávky na 200 mg jedenkrát denne.

Trvanie liečby

Trvanie liečby závisí na odpovedi infekcie. Antibiotické kúry trvajú zvyčajne 5 – 10 dní. Streptokokové infekcie treba liečiť najmenej 10 dní kvôli možným neskorším komplikáciám.

Pri nekomplikovaných infekciách dolných močových ciest u žien je 1 – 3 dňové trvanie liečby zvyčajne dostatočné.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Príjem potravy nemá žiadny vplyv na absorpciu liečiva.

Dispergovateľná tableta sa má rozpustiť v pohári vody a dobre zamiešať, kým sa nevytvorí homogénna zmes (minimálne 100 ml). Zmes sa má okamžite vypiť. Suprax dispergovateľné tablety sa majú podávať iba s vodou.

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:

Infekcie, kde boli izolované stafylokoky, sa nesmú liečiť cefixímom, 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.

Zvláštna opatnosť je potrebná pri podávaní betalaktámových antibiotík 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 spojenej 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 prerušiť a má sa prijať vhodná liečba a/alebo opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

Zvláštnu opatnosť pri liečbe cefixímom treba venovať pacientom s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pri kombinovaní cefixímu s aminoglykozidmi, polymyxínom B, kolistínom, viomycínom alebo s vysokými dávkami kľúčkových diuretik (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 a 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 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 antibiotikami navodená pseudomembranózna kolitída. V takýchto prípadoch sa musí liečba cefixímom ihneď ukončiť, musia byť poslané vzorky na izoláciu a testovanie citlivosti vyvolávajúcich mikroorganizmov a zahájiť primeranú liečbu (napr. perorálny vankomycín, $4 \times 250 \text{ mg}$ denne). Antiperistaltické látky sú kontraindikované.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 2,1 mg sacharózy v jednej dispergovateľnej tablete. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 10 ppm siričitanov (vo forme SO_2) v jednej dispergovateľnej tablete. Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Tento liek obsahuje 0,000875 mg benzylalkoholu v jednej dispergovateľnej tablete. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Benzylalkohol sa v tele môže hromadiť a viesť k metabolickej acidóze, preto má sa používať s opatnosťou u gravidných alebo dojčiacich žien a u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Tento liek obsahuje 0,015 mg alkoholu (etanolu) v jednej dispergovateľnej tablete. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje azofarbivo žlté oranžové (Sunset yellow FCF (E 110)), ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

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

4.5 Liekové a iné reakcie

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

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.

Interferencia s laboratórnymi testami: Ak sa na stanovenie glukózy v moči použije metóda redukcie medi (pri použití Benedictovho roztoku, Fehlingovho roztoku alebo Clinitestu), môžu sa vyskytnúť falošne pozitívne reakcie, to však neplatí pri použití enzymatických metód. Odporúča sa, aby sa používali glukózové testy, ktoré sa zakladajú na reakciách enzymatickej glukózo-oxidázy (napr. Tes-Tape).

Počas liečby cefixímom sa môže vyskytnúť falošne pozitívny priamy Coombsov test.

Mukolytiká acetylcysteínového typu možno užívať súčasne s cefixímom.

Doteraz sa nepozorovali metabolické interakcie liekov s cefixímom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť cefixímu u gravidných žien nebola stanovená. Štúdie na zvieratách neodhalili žiadne teratogénne účinky na plod. Napriek tomu používanie cefixímu počas gravidity, zvlášť v prvom trimestri, vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínos/riziko.

Cefixím prestupuje cez placentu. Koncentrácia cefixímu v pupočníkovej krvi nebola vyššia ako koncentrácia v sére matky (dosahuje 1/6 – 1/2 hladiny v krvi matky).

Dojčenie

Nie je známe, či sa cefixím vylučuje do materského mlieka. Avšak pokiaľ sa nezíska viac klinických skúseností s cefixímom, nemal by sa podávať dojčiacim ženám. Ak je liečba cefixímom nevyhnutná, odporúča sa počas celého trvania liečby mlieko odsávať a znehodnotiť.

Tento liek obsahuje benzylalkohol (pozri časť 4.4).

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

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli buď počas klinických štúdií alebo boli spontánne hlásené, sú uvedené nižšie. Ich frekvencia je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

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: reakcie podobné 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: pseudomembranózna kolitída (rôznej závažnosti) 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 žľových ciest:

Veľmi zriedkavé: hepatitída a choleastická žltáčka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: erytém, exantém.

Zriedkavé: pruritus, zápal slizníc.

Veľmi zriedkavé: exsudatívny multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza (TEN).

Neznáme: lieková vyrážka s eozinofíliou 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 pečenečných enzýmov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, alkalické fosfatázy).

Zriedkavé: zvýšenie močoviny v krvi.

Veľmi zriedkavé: zvýšená hladina kreatinínu v krvi.

Neznáme: zvýšenie bilirubínu v krvi.

***Reakcie z precitlivenosti**

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

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

Manifestácia alergie z dôvodu precitlivenosti 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 ani peritoneálna dialýza neodstraňujú z tela dostatočné množstvá 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 tretej generácie pre perorálne použitie.

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 predchádza 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 hraničné hodnoty pre *Streptococcus pneumoniae* alebo iné streptokoky, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* alebo iné ne-*Enterobacteriaceae*. Zlomový bod citlivosti $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ pre *S. pneumoniae* bol odvodený 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^s

Enterobacter cloacae^s

Morganella spp.

Morganella morganii[§]

Serratia marcescens[§]

Dedične rezistentné organizmy

Gram-pozitívne aeróbne organizmy

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

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

Gram-negatívne aeróbne organizmy

Pseudomonas aeruginosa

Iné mikroorganizmy

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

[§] 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 400 mg cefixímu zdravým dobrovoľníkom sa najvyššie koncentrácie v sére obvykle dosahujú po 4 hodinách. Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg bola priemerná najvyššia sérová koncentrácia 3,85 mg/l

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (do 12 rokov) viedla dávka 4 mg cefixímu/kg telesnej hmotnosti k priemerným vrcholovým sérovým koncentráciám 1,8 µg/ml, a dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti k sérovým koncentráciám 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.

Vysoké koncentrácie cefixímu sa dosahujú v žlči. U pacientov, podstupujúcich cholecystektómiu, bola priemerná koncentrácia 13 – 17 h po 2-dňovej liečbe 2×200 mg/deň 199,3 µg/ml. Miera vylučovania cefixímu žľou je približne 10 %.

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 je 2 – 4 h a nezávisí od dávky.

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)	T _{1/2β} (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, T_{1/2β} = 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. U potkanov neboli pozorované žiadne účinky na peri- alebo postnatálny vývoj alebo plodnosť.

Viaceré *in vitro* a *in vivo* testy mutagenity preukázali 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 ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
povidón K30
stearát horečnatý
jahodová príchuť 1 (obsahuje: sodík, sacharózu, siričitany (vo forme SO₂))
jahodová príchuť 2 (obsahuje: benzylalkohol, etanol)
sukralóza
žltá oranžová (sunset yellow FCF (E 110))

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC/PVDC-hliník) s 5, 7 a 10 dispergovateľnými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0858/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. decembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026