

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CEFIMED 200 mg

CEFIMED 400 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CEFIMED 200 mg, filmom obalené tablety:

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

CEFIMED 400 mg, filmom obalené tablety:

Jedna tableta obsahuje 447,68 mg trihydrátu cefixímu, čo zodpovedá 400 mg cefixímu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

CEFIMED 200 mg: biela až takmer biela, filmom obalená, podlhovastá tableta so zaoblenými hranami, s vyrazeným „E” a zárezmi na jednej strane a vyrazenými „3” a „8” oddelenými zárezmi na druhej strane.

Veľkosť tablety je 15,1 x 7,1 mm.

CEFIMED 400 mg: biela až takmer biela, filmom obalená, podlhovastá tableta so zaoblenými hranami, s vyrazeným „E” a deliacou ryhou na jednej strane a vyrazenými „8” a „7” oddelenými deliacou ryhou na druhej strane.

Veľkosť tablety je 19,1 x 8,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CEFIMED 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 renálnej funkcie (pozri časť 4.4). Liek sa podáva perorálne raz alebo dvakrát denne.

Dospelí a dospelievajúci nad 12 rokov
400 mg denne v 1 alebo 2 jednotlivých dávkach.

Akútna nekomplikovaná kvapavka

Pri nekomplikovanej kvapavke je všeobecne účinná jedna 400 mg dávka 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. Cefixím 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.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s výrazne zníženou funkciou obličiek je potrebné zníženie dávok.

U dospelých a dospelievajúcich nad 12 rokov 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.

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

Liek je určený len na perorálne podávanie.

Má sa užiť s dostatočným množstvom vody a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

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 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 eozinofiliou 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.

Precitlivenosť na penicilíny

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

Zvláštna opatrnosť 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 spojenjej s cefalosporínmi (vrátane cefixímu).

Akútne zlyhanie obličiek

Rovnako ako pri iných cefalosporínoch, 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

Zvláštnu opatrnosť pri liečbe cefixímom treba venovať pacientom s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min/1,73 m²) (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 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 viesť v niektorých prípadoch k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Stav pacienta je potrebné sledovať a pri vzniku superinfekcie sa má nasadiť príslušná liečba.

Pseudomembránová kolitída

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interferencia s laboratórnymi testami

Počas liečby cefixímom je možná falošná pozitivita neenzymatických glukózových testov v moči založených na metóde redukcie medi (pri použití Benedictovho roztoku, Fehlingovho roztoku alebo Clinitestu). Odporúča sa, aby sa používali glukózové testy, ktorých fungovanie je založené 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 s cefixímom.

Mukolytiká acetylcysteinového typu možno užívať súčasne s cefixímom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť cefixímu u gravidných žien nebola stanovená. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky na plod. Napriek tomu vyžaduje používanie cefixímu počas gravidity, zvlášť v prvom trimestri, starostlivé zhodnotenie pomeru prínos/ riziko. Cefixím prechádza placentou. Jeho hladina v pupočníkovej krvi nebola vyššia ako sérová koncentrácia v sére 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 cefixímom nevyhnutná, odporúča sa počas celého trvania liečby mlieko odsávať a znehodnotiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli uskutočnené 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 (frekvenciu z dostupných údajov nemožno odhadnúť).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			dlhodobé alebo opakované užívanie môže viesť k superinfekciám rezistentnými baktériami alebo hubami.		rezistencia patogénov
Poruchy krvi a lymfatického systému			eozinofília	leukopénia, agranulocytóza, pancytopenia, trombocytopenia (ktoré sa spontánne upravili po ukončení liečby), koagulopatia	hemolytická anémia, granulocytopenia
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivenosti všetkých stupňov závažnosti*, anafylaktické reakcie	reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závrat	prechodná hyperaktivita, zvýšený sklon k záchvatom	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					dyspnoe
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	mäkká stolica, hnačka	bolesť brucha, poruchy trávenia, nauzea, vracanie	nechutenstvo, flatulencia	pseudomembranózna kolitída počas liečby alebo po nej - tento stav je charakterizovaný ťažkou pretrvávajúcou hnačkou a treba prijať liečebné protiopatrenia (pozri časť 4.4).	dyspepsia
Poruchy pečene a žľazových ciest				hepatitída, cholestatická žltáčka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém, vyrážka	pruritus, zápal slizníc	multiformný exsudatívny erytém, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)	lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), Stevensov- Johnsonov syndróm,

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
					urtikária
Poruchy obličiek a močových ciest					akútne renálne zlyhanie, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy ako základného patologického stavu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					pyrexia, opuch tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		reverzibilné zvýšenie sérových hladín pečeňových enzýmov (aspartátamino-transferázy, alanínamino-transferázy, alkalické fosfatázy)	zvýšenie koncentrácie močoviny v krvi	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	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. 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 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 proteínov viažucich penicilín (PBP) k betalaktámovým antibiotikám. Získaná rezistencia pneumokokov a iných streptokokov je spôsobená mutáciou ich endogénnych PBP.
- Rozvoj zníženej permeability bunkovej steny baktérie, ktorá 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*. 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 %

<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%] <i>Providencia sp.</i>
Kmene, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Gram-negatívne aeróbne organizmy:</u> <i>Citrobacter freundii</i> [§] <i>Enterobacter cloacae</i> [§] <i>Morganella spp.</i> <i>Morganella morganii</i> [§] <i>Serratia marcescens</i> [§]
Dedične rezistentné organizmy
<u>Gram-pozitívne aeróbne organizmy:</u> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (ak je stredne citlivý alebo rezistentný voči penicilínu)
<u>Gram-negatívne aeróbne organizmy</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

[§] 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. Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg bola priemerná najvyššia sérová koncentrácia 3,85 mg/l.

Pediatrická populácia

Po podaní cefixímu deťom (do 12 rokov) v dávke 4 mg/kg telesnej hmotnosti, dosiahne priemerná vrcholová sérová hladina 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.

Vysoké koncentrácie cefixímu sa dosahujú v žlči. U pacientov podstupujúcich cholecystektómiu bola priemerná koncentrácia 13 – 17 h po 2-dňovej liečbe 2 x 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 bola priemerná tkanivová koncentrácia 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 a 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)	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, $T_{1/2\beta}$ = 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 preukázali účinky na gastrointestinálny trakt a obličky spájané s liečivom. 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.

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

hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý
škrob, predželatinovaný (kukuričný)
hydroxypropylcelulóza
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
lecitín (E322)
xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

CEFIMED 200 mg, filmom obalené tablety:

PVC/polyamid/Al/PVC – Al blistre obsahujúce 10, 20 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Biela HDPE fľaša s bielym polypropylénovým uzáverom obsahujúca 20 alebo 500 filmom obalených tabliet.

CEFIMED 400 mg, filmom obalené tablety:

PVC/polyamid/Al/PVC – Al blistre obsahujúce 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Biela HDPE fľaša s bielym polypropylénovým uzáverom obsahujúca 20 alebo 500 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.
E. Belluša 6752/4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CEFIMED 200 mg: 15/0089/18-S
CEFIMED 400 mg: 15/0090/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 2018
Dátum predĺženia registrácie: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025