

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefixime Medochemie 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená 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

Cefixime Medochemie 400 mg tablety sú svetlohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi $18,2 \pm 0,3$ mm x $9,2 \pm 0,3$ mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefixime Medochemie je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefixím u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Akútny zápal stredného ucha
- Akútna bakteriálna sinusitída, faryngitída, tonzilitída
- Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy
- Komunitne získaná pneumónia
- Nekomplikované infekcie močových ciest
- Nekomplikovaná akútna kvapavka

Použitie cefixímu má byť vyhradené na liečbu infekcií, pri ktorých je pôvodca rezistentný na iné bežne používané antibiotiká.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia o správnom používaní antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:

Odporúčaná dávka lieku Cefixime Medochemie je 400 mg cefixímu (1 tableta) denne ako jednorazová dávka alebo rozdelená na dve rovnaké dávky 200 mg cefixímu (1/2 tablety) každých 12 hodín.

Starší pacienti

Rovnaká dávka ako u dospelých, pokiaľ nie je prítomná závažná renálna insuficiencia (pozri nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Liek sa môže podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek.

U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 20 ml/min nie je zmena dávky prínosom a môže sa použiť zvyčajný dávkovací režim.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min sa odporúča neprekračovať dávku 200 mg/deň.

Dávka a dávkovací režim u pacientov na chronickej ambulantnej peritoneálnej dialýze alebo hemodialýze sa má riadiť rovnakým odporúčaním ako u pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min. Cefixím nie je dialyzovateľný hemodialýzou ani peritoneálnou dialýzou.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití cefixímu u pediatrických a dospelých vekových skupín s renálnou insuficienciou. Preto sa použitie cefixímu v týchto skupinách pacientov neodporúča.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pozoruje predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej koncentrácie cefixímu. To si však u týchto pacientov nevyžaduje zmeny v dávkovaní.

Pediatrická populácia

Cefixime Medochemie sa nemá používať u detí vo veku ≤ 12 rokov. Je potrebné overiť dostupnosť iných liekových foriem.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Deliaca ryha pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo a vo všeobecnosti na betalaktámové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obozretné používanie cefixímu počas tehotenstva a dojčenia, rešpektovanie kontraindikácie pri precitlivenosti na cefixím alebo jeho pomocné látky a tiež dodržiavanie zníženia dávky pri zlyhávaní obličiek.

Pri podávaní cefalosporínov pacientom s precitlivenosťou na penicilíny je potrebná opatrnosť, pretože existujú dôkazy o skríženej alergii medzi penicilínmi a cefalosporínmi a vyskytli sa závažné reakcie (vrátane anafylaktických) u oboch tried (pozri časť 4.3).

Boli hlásené prípady závažných kožných reakcií s cefixímom ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). Ak sa vyskytne závažná kožná nežiaduca reakcia, užívanie cefixímu sa má okamžite ukončiť a majú sa prijať vhodné núdzové opatrenia.

Tak ako iné cefalosporíny, aj cefixím môže spôsobiť akútne zlyhanie obličiek vrátane intersticiálnej nefritídy. Ak sa vyskytne akútne zlyhanie obličiek, užívanie cefixímu sa má prerušiť a majú sa prijať vhodné liečebné opatrenia.

Funkcia obličiek sa má sledovať pri kombinovanej liečbe prípravkami cefixímu a aminoglykozidovými antibiotikami, polymyxínom B, kolistínom alebo vysokými dávkami

klúčových diuretik (napr. furosemidom) z dôvodu možného ďalšieho poškodenia obličiek. Toto platí najmä pre pacientov s už zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

Cefixím sa má používať s osobitnou opatrnosťou v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Dlhodobé užívanie cefixímu môže viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Liečba širokospektrálnymi antibiotikami mení normálnu flóru hrubého čreva a môže viesť ku kolonizácii kmeňmi *Clostridioides*. Štúdie naznačujú, že toxín produkovaný *Clostridioides difficile* je hlavnou príčinou hnačky spojenej s antibiotikami. Pseudomembranózna kolitída sa spája s užívaním širokospektrálnych antibiotík (makrolidov, polosyntetických penicilínov, linkozamínov a cefalosporínov vrátane cefixímu); je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objaví hnačka spojená s užívaním antibiotík.

Je potrebné vziať do úvahy, že niektorí pacienti so závažnou hnačkou spôsobenou pseudomembranóznou kolitídou, ktorá sa vyvinula počas užívania cefixímu alebo po ňom, boli v ohrození života (pozri časť 4.8). V prípade podozrenia sa má užívanie cefixímu prerušiť a majú sa prijať vhodné liečebné opatrenia. Môže byť potrebné vykonanie endoskopického vyšetrenia tráviaceho traktu ako je sigmoidoskopia alebo bakteriologické vyšetrenie. Liečebné opatrenia zahŕňajú príjem tekutín, elektrolytov a proteínových doplnkov. Ak sa kolitída po vysadení lieku nezlepší alebo ak sa príznaky zhoršia, je indikovaná liečba perorálnym vankomycínom, ktorý je antibiotikom voľby pri pseudomembranóznej kolitíde spôsobenej *C. difficile*. Musia sa vylúčiť iné príčiny kolitídy. Použitie liekov, ktoré inhibujú črevnú peristaltiku, je kontraindikované.

Pri cefalosporínoch (ako skupine) bola opísaná hemolytická anémia vyvolaná liekmi, vrátane závažných prípadov so smrteľnými následkami. Po vysadení cefalosporínov sa u pacientov, ktorí v minulosti mali hemolytickú anémiu spojenú s užívaním cefalosporínov (vrátane cefixímu), pozoroval aj opakovaný výskyt hemolytickej anémie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá neovplyvňujú absorpciu cefixímu. Inhibítory tubulárnej reabsorpcie ako je probenecid môžu zhoršiť vylučovanie cefixímu močom, čím sa zvyšuje c_{max} a AUC_{24} .

Salicyláty a iné nesteroidové protizápalové lieky môžu vytiesniť cefixím z jeho väzby na plazmatické bielkoviny, a tým zvýšiť koncentrácie voľnej frakcie.

Podobne ako u väčšiny cefalosporínov sa u niektorých pacientov pozorovalo predĺženie protrombínového času, preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní cefixímu pacientom liečených antikoagulanciami a upravuje sa frekvencia kontroly INR (Medzinárodný normalizovaný pomer, *International Normalized Ratio*).

Nifedipín, blokátor vápnikových kanálov, môže zvýšiť biologickú dostupnosť cefixímu až o 70 %. Súbežné užívanie potenciálne nefrotoxických látok (ako sú aminoglykozidové antibiotiká, kolistín, polymyxín a viomycín) a silne účinkujúcich diuretik (napr. etakrínová kyselina alebo furosemid) zvyšuje riziko poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Interakcie s laboratórnymi testami

Falošne pozitívne výsledky sa môžu vyskytnúť pri stanovení glukózy v moči pomocou činidiel na báze medi, ale nie pri metódach využívajúcich glukózooxidázu. Coombsov test môže tiež vykazovať falošne pozitívne výsledky, ako pri cefalosporínoch vo všeobecnosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci skúsenosti na zvieratách nenaznačujú žiadnu toxicitu počas gravidity, bezpečnosť užívania cefixímu počas gravidity u ľudí nie je jasná. Cefixím sa nemá užívať počas gravidity a dojčenia, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cefixím vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali vylučovanie cefixímu do mlieka potkanov. Cefixime Medochemie sa má počas dojčenia užívať len po starostlivom zvážení prínosu/rizika. Ak sa u dojčaťa počas dojčenia vyskytne hnačka alebo kandidóza, matka nemá počas liečby dojčiť svoje dieťa alebo sa má liečba cefixímom ukončiť.

Fertilita

Účinok cefixímu na fertilitu u ľudí nebol skúmaný. Reprodukčné štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli pozorované žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky (podľa výsledkov klinických štúdií) uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí bude rovnaká ako u dospelých.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené s nasledujúcou frekvenciou: 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 (z dostupných údajov).

<i>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</i>	<i>Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$</i>	<i>Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$</i>	<i>Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$</i>	<i>Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$</i>
Infekcie a nákazy			Bakteriálna superinfekcia, hubová superinfekcia	Kolitída spojená s užívaním antibiotík
Poruchy krvi a lymfatického systému			Eozinofília	Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	Anafylaktický šok, reumatoidná artritída
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Závraty	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Bolesť brucha, nauzea, vracanie	Flatulencia	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída, žltáčka	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	Multiformný erytém, pruritus, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, žihľavka
Poruchy obličiek a močových ciest				Intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Zápal slizníc, horúčka	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, alkalické fosfatázy)	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi

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

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o prípadoch predávkovania. Dávky 2 g zdravým dospelým vyvolali mierne gastrointestinálne účinky rovnakého typu, aké sa pozorovali pri terapeutických dávkach.

V prípade akútnej otravy možno očakávať hnačku, vracanie a bolesti brucha.

Liečba

Neexistujú špecifické antidotá. Môže sa vykonať výplach žalúdka (ak bol liek užitý pred menej ako 2 hodinami) a pacient má byť hydratovaný, v prípade potreby s obnovením rovnováhy elektrolytov. Peritoneálna dialýza a hemodialýza neodstránia z krvi klinicky významné množstvo antibiotika.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Iné betalaktámové antibiotiká, Cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD08.

Mechanizmus účinku

Cefixím je bakteriálna látka zo skupiny cefalosporínov 3. generácie. Ako betalaktámové antibiotikum pôsobí tak, že inhibuje syntézu bakteriálnej steny. Je to teda baktericídne antibiotikum. Vďaka zavedeniu karboxymetyloxímového radikálu v polohe 7 cefémového jadra má cefixím vysokú odolnosť voči inaktivácii väčšinou betalaktamáz produkovaných grampozitívnymi alebo gramnegatívnymi baktériami. Táto vlastnosť sa prejavuje ako aktivita, ktorá sa prakticky prekrýva s aktivitou citlivých baktérií bez ohľadu na to, či produkujú betalaktamázu alebo nie.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (FK/FD)

Čas (t), v ktorom plazmatická koncentrácia prekročí MIC (minimálnu inhibičnú koncentráciu) mikroorganizmu, preukázal najlepšiu koreláciu účinnosti v štúdiách FK/FD, pričom sa odhaduje, že najlepšia terapeutická odpoveď nastáva vtedy, keď $t > MIC$ je aspoň 40 – 50 % intervalu medzi dávkami.

Mechanizmy rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefixím môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolýza betalaktamázy, ktorá sa u gramnegatívnych baktérií prejavuje genetickou indukciou alebo represiou;
- zníženie väzbovej afinity penicilínu na bielkoviny;
- zníženie priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií;
- expresia aktívnych efluxných membránových púmp antibiotika.

V bakteriálnej bunke môže súčasne existovať viac ako jeden z vyššie opísaných mechanizmov rezistencie. V závislosti od prítomného mechanizmu (mechanizmov) môže baktéria vykazovať skríženú rezistenciu voči viacerým alebo všetkým betalaktámovým antibiotikám alebo voči antibiotikám iných tried.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre cefixím a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a v čase. Pre vybrané druhy sú potrebné miestne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je použitie lieku je aspoň u niektorých typov infekcií otáznе, je potrebné požiadať o radu odborníka.

<u>Bežne citlivé druhy</u>
<u>Aeróbne grampozitívne baktérie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (citlivý na penicilín) <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne baktérie</u> <i>Escherichia coli</i> % <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp.</i> % <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
<u>Mikroorganizmy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problémom</u> <i>Enterobacter spp.</i>
<u>Prirodzene rezistentné mikroorganizmy</u> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococci</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> (citlivý na penicilín)

% izoláty produkujúce ESLB sú vždy rezistentné

+ Cefixím má slabú aktivitu proti stafylokokom (napriek citlivosti na meticilín)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Prítomnosť vinylového radikálu v polohe 3 dáva cefixímu uspokojivú schopnosť perorálnej absorpcie. V skutočnosti je perorálna biologická dostupnosť tohto antibiotika približne 48 – 50 %. Prítomnosť potravy nezhoršuje absorpciu perorálneho cefixímu; $t_{\max}$ sa mierne predlžuje, ale $c_{\max}$ a AUC_{24} sa nemenia.

Opakované terapeutické dávky nespôsobujú kumuláciu v organizme, a to tak u dospelých ako u detí.

Distribúcia

Cefixím je približne zo 70 % viazaný na plazmatické bielkoviny a voľná frakcia sa dobre distribuuje do rôznych tkanív organizmu okrem CNS. Antibiotikum dobre preniká do čelústnych dutín, do stredného ucha, do dýchacích ciest (vrátane priedušiek), tonzíl, prostatickej tekutiny a tkaniva a iných orgánov. Koncentrácie v tkanive žľazy a žlče po 400 mg dávke u dospelého človeka sa približujú k 20 a 190 $\mu\text{g/ml}$, 4 až 12 hodín po užití antibiotika.

Koncentrácie v moči sú tiež vysoké.

Biotransformácia

Cefixím podlieha v tele miernemu metabolizmu a v podstate sa vylučuje v aktívnej forme najmä žlčou a v značnom množstve (20 až 30 % absorbovanej dávky) močom.

Vylučovanie cefixímu je pomalé, takže $t_{1/2\beta}$ je pomerne dlhý (približne 4 hodiny), čo zabezpečuje dobré pokrytie proti citlivým baktériám počas 24 hodín, ktoré nasleduje po jednorazovom podaní 400 mg dávky u dospelých alebo 8 mg/kg u detí.

Eliminácia

Koncentrácie v moči a žlči sú veľmi vysoké, pretože eliminácia prebieha týmito cestami.

Osobitné skupiny osôb

Pediatrická populácia

Zistilo sa, že u dojčiat je dlhší polčas, vyššia AUC_{24} a väčšie vylučovanie močom v porovnaní so staršími deťmi, u ktorých sú farmakokinetické parametre porovnateľné s dospelými.

Staršie osoby

U starších pacientov (65 až 74 rokov) sú hodnoty $c_{\max}$ a AUC_{24} o niečo vyššie ako u mladých dospelých (20 až 32 rokov). Tieto rozdiely však neodôvodňujú zníženie dávky u starších pacientov.

Hepatálna insuficiencia

Po podaní 200 mg cefixímu pacientom s cirhózou nedošlo k zmene $c_{\max}$ ani AUC_{24} , avšak čas pre $c_{\max}$ a $t_{1/2\beta}$ sú predĺžené, rovnako ako renálny klírens. V sére ani v moči sa nezistili žiadne metabolity.

Renálna insuficiencia

Hoci sa močom vylučuje len 20 až 30 % absorbovanej dávky, $c_{\max}$ a $t_{1/2\beta}$ sa pri rovnakej dávke zvyšujú, ak je renálne zlyhanie závažnejšie.

Preto, ak tieto zvýšenia pri klírense kreatinínu vyššom ako 20 ml/min nie sú dostatočné na to, aby vyžadovali zníženie dávky, neplatí to pre klírens kreatinínu rovný alebo nižší ako 20 ml/min. V týchto prípadoch sa $c_{\max}$ môže zdvojnásobiť a $t_{1/2\beta}$ takmer strojnásobiť, a preto je potrebné následne znížiť dávku na polovicu (spravidla na 200 mg/deň u dospelých a na 4 mg/kg denne u detí).

Hemodialýza a peritoneálna dialýza odstraňujú len malé množstvo cefixímu, čo nie je klinický významný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

mikrokryštalická celulóza PH 102 (E 460)
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 341)
predželatinovaný škrob
stearát horečnatý (E 470b)

Filmotvorný obal

opadry II White 85F18422 [poly(vinylalkohol), oxid titaničitý (E 171), makrogol MW 3 350, 4 000 JP, mastenec]
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

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

PVC-hliníkové blistre. Balenia po 5, 6, 7, 8, 10, 12 a 100 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

MEDOCHEMIE Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0134/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025