

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SUPRAX

100 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 ml suspenzie obsahuje 111,92 mg trihydrátu cefixímu, čo zodpovedá 100 mg cefixímu.

Pomocná látka so známym účinkom: 5 ml suspenzie pripravenej k použitiu obsahuje 2,5 g sacharózy, 2,5 mg benzoátu sodného (E 211).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Sivobiely granulát s vôňou jahôd.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Suprax 100 mg prášok na perorálnu suspenziu 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 100 mg prášok na perorálnu suspenziu je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku 6 mesiacov a viac.

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 (10 ml suspenzie ráno a 10 ml 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. Perorálna suspenzia sa odporúča pre deti vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov. Pre dospievajúcich starších ako 12 rokov sa odporúča cefixím v liekovej forme tablety.

Deti do 12 rokov

Odporúčaná denná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná denná dávka sa má podávať v jednorazovej dávke alebo rozdelená do dvoch dávok (4 mg/kg telesnej hmotnosti ráno a 4 mg/kg telesnej hmotnosti večer).

V závislosti od závažnosti a lokalizácie infekcie možno zvýšiť dennú dávku cefixímu až do 2-krát 6 mg/kg telesnej hmotnosti.

Dospievajúci nad 12 rokov

Dávkovanie v tejto skupine je rovnaké ako u dospelých.

Dávkovanie suspenzie je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Telesná hmotnosť	Denná dávka
do 6 kg	1-krát denne 2,5 ml alebo 2-krát denne 1,25 ml
6,0 – 12,5 kg	1-krát denne 5 ml alebo 2-krát denne 2,5 ml
12,5 – 25,0 kg	1-krát denne 10 ml alebo 2-krát denne 5 ml
25,0 – 37,5 kg	1-krát denne 15 ml alebo 2-krát denne 7,5 ml
nad 37,5 kg	1-krát denne 20 ml alebo 2-krát denne 10 ml

Suspenzia sa má odmerať pribalenou perorálnou striekačkou s meracou stupnicou kalibrovanou po 0,5 ml.

5 ml suspenzie obsahuje 100 mg liečiva.

Porucha funkcie obličiek

V prípade ťažkej poruchy renálnych funkcií sa musí dávka redukovať.

U dospelých a detí nad 12 rokov s klírensom kreatinínu nižším ako 20 ml/min/1,73 m², je odporúčaná dávka 1-krát 200 mg. U mladších detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov je odporúčaná denná dávka cefixímu 1-krát 4 mg/kg.

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.

Suspenzia sa má odmerať pribalenou perorálnou striekačkou s meracou stupnicou, kalibrovanou po 0,5 ml. Suspenzia Suprax sa smie pripraviť iba s vodou. Mlieko alebo ovocná šťava sa nemôžu použiť.

Pred každým použitím sa suspenzia musí silno potriať. Po potrasení sa má vzniknutá pena nechať usadiť.

Pre ďalšie informácie o príprave suspenzie pred podaním pozri časť 6.6.

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 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 prerušiť a má sa zabezpečiť vhodná liečba a/alebo opatrenia.

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 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 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 užívanie môže v niektorých prípadoch viesť k premnoženiu necitlivých organizmov. Pri vzniku superinfekcie sa má nasadiť príslušná liečba.

Pseudomembránová kolitída

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe sa musí vziať do úvahy pseudomembránová kolitída. V tomto prípade sa podávanie cefixímu musí ihneď zastaviť, 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.

Pomocné látky

Upozornenie pre pacientov s cukrovkou

5 ml suspenzie pripravenej na použitie obsahuje 2,5 g sacharózy (0,21 chlebovej jednotky). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

5 ml suspenzie pripravenej k použitiu obsahuje 2,5 mg benzoátu sodného (E 211). Zvýšenie bilirubinémie po vytesnení (bilirubínu) z albumínu môže spôsobiť zhoršenie neonatálnej žltacky, čo môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 5 ml suspenzie, 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 antikoagulantia 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.

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 žlčových 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 močoviny v krvi
Veľmi zriedkavé: zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Neznáme: zvýšenie bilirubínu v krvi

*Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti sú významne 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 sťahnutím 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 beta-laktámové 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 betalaktamovým 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 §
Enterobacter cloacae §
Morganella spp.
Morganella morgani §
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 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)	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 ambulatná peritoneálna dialýza

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

Vzťah medzi koncentráciou a účinkom (PK/PD)

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

benzoát sodný (E 211)
jahodová aróma
xantánová guma
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po nariadení sa má suspenzia skladovať pri teplote 25 °C (izbová teplota) a môže sa používať počas 14 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Pripravenú suspenziu možno používať 14 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

26,5 g prášok na 50 ml perorálnej suspenzie v sklenenej fľaši, plastová perorálna striekačka s meracou stupnicou kalibrovanou po 0,5 ml.

53,0 g prášok na 100 ml perorálnej suspenzie v sklenenej fľaši, plastová perorálna striekačka s meracou stupnicou kalibrovanou po 0,5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Príprava suspenzie:

Najprv sa musí fľaša s práškom na perorálnu suspenziu dôkladne potriať, aby bola substancia dostatočne sypká.

Potom sa má fľaša naplniť čerstvou pitnou vodou až po objem označený na štítku a ihneď znovu dôkladne potriať. Suspenzia sa má nechať chvíľu postáť, a potom sa musí doplniť vodou presne po značku na štítku. Po dôkladnom opätovnom potrasení je suspenzia pripravená na použitie. Pred každým použitím sa suspenzia musí silno potriať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0810/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: december 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: máj 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021