

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefixime InnFarm 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg cefixímu (vo forme trihydrátu cefixímu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

* Filmom obalená tableta

Bikonvexné, podlhovasté, biele až jemne krémové filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane tablety.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Približné rozmery každej tablety sú: 20,0 mm x 8,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Cefixime InnFarm je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na cefixím (pozri časť 4.4 a 5.1):

- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy
- Pneumónia získaná v komunite
- Infekcie dolných močových ciest
- Pyelonefritída

V liečbe:

- Otitis media
- Sínusitídy
- Faryngitídy

Je nutné venovať pozornosť oficiálnym smerniciam o primeranom použití antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí Odporúčaná dávkovanie pre dospelých je 400 mg denne, podaných buď ako jednotlivá dávka alebo rozdelených na dve dávky po 200 mg každých 12 hodín.

Starší pacienti

Starším pacientom možno podávať rovnakú dávku, aká je odporúčaná pre dospelých. V prípade závažnej poruchy obličiek sa musia vykonať funkčné skúšky a prispôbiť dávka (pozri „Renálna insuficiencia“) (pozri vyššie a časť 4.4).

Dospievajúci vo veku 12 a viac rokov

Majú byť liečení odporúčanou dávkou pre dospelých (400 mg denne, podaných buď ako jednotlivá dávka alebo rozdelených na dve dávky po 200 mg každých 12 hodín).

Deti mladšie ako 12 rokov

Lieková forma tablety nie je vhodná pred deti mladšie ako 12 rokov.

Renálna insuficiencia

Cefixím sa môže podávať aj vtedy, ak pacient trpí poruchou funkcie obličiek. Pacienti s klírensom kreatinínu 20 ml/min alebo vyššie môžu dostávať normálnu dávku s obvyklým režimom užívania. U pacientov, ktorých klírens kreatinínu je nižší ako 20 ml/min, sa odporúča, aby dávka nepresahovala 200 mg raz denne. U pacientov na chronickej ambulantnej peritoneálnej dialýze alebo hemodialýze dávka a režim majú rešpektovať rovnaké odporúčanie, ako u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 20 ml/min.

Údaje týkajúce sa používania cefixímu v skupine detí a dospievajúcich s renálnou insuficienciou sú nedostatočné. Preto sa použitie cefixímu u týchto skupín pacientov neodporúča.

Trvanie liečby

Liečebný cyklus obvykle trvá 7 dní. Podľa závažnosti infekcie sa môže predĺžiť až na 14 dní.

U akútnej nekomplikovanej cystitídy žien je doba liečby 1–3 dni.

Spôsob podávania

Cefixime InnFarm sú určené len na perorálne podávanie. Cefixime InnFarm sa majú užiť s dostatočným množstvom vody. Cefixime InnFarm 400 mg sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné cefalosporínové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúca, bezprostredná a/alebo závažná reakcia z precitlivenosti na penicilín alebo ktorúkoľvek beta-laktámové antibiotikum.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Cefixím sa musí podávať opatrne pacientom, u ktorých sa prejavila precitlivenosť na iné lieky. Cefalosporíny sa musia opatrne podávať pacientom citlivým na penicilín, nakoľko je tu niekoľko dôkazov existencie čiastočnej skříženej alergenicity medzi penicilínmi a cefalosporínmi.

Pacienti mali ťažké reakcie (vrátane anafylaxie) na obe triedy liekov. Osobitná pozornosť je indikovaná u pacientov, u ktorých sa prejavila akákoľvek alergická reakcia na penicilíny alebo iné beta-laktámové antibiotiká, nakoľko sa môžu vyskytnúť skřížené alergické reakcie (o kontraindikáciách v dôsledku známych reakcií z precitlivenosti pozri časť 4.3).

Ak sa po podaní cefixímu vyskytnú závažné reakcie z precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie, musí sa užívanie cefixímu okamžite prerušiť a musia sa iniciovať vhodné záchranné opatrenia.

Renálna insuficiencia

Cefixím sa musí opatrne podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml / min (pozri časti 4.2 a 5.2). Údaje týkajúce sa používania cefixímu v skupine detí a dospievajúcich s renálnou insuficienciou sú nedostatočné. Preto sa použitie cefixímu u týchto skupín pacientov neodporúča.

Funkcia obličiek sa musí sledovať pri kombinovanej liečbe s liekmi s obsahom cefixímu a aminoglykozidovými antibiotikami, polymyxínom B, kolistínom alebo s vysokými dávkami kľúčkových diuretik (napr. furosemid) kvôli možnosti ďalšej poruchy obličiek. To platí najmä u pacientov, ktorí už majú obmedzenú funkciu obličiek (pozri časť 4.5).

Liečba odporúčanou dávkou cefixímu (400 mg) môže významne zmeniť normálnu flóru hrubého čreva a viesť k nadmernému rastu klostrídiá. Štúdie naznačujú, že toxín produkovaný baktériou *Clostridium difficile* je

primárnou príčinou diarey spojenej s antibiotikami. U pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká perzistujúca diarea počas alebo po užívaní cefixímu, je treba vziať do úvahy nebezpečenstvo život ohrozujúcej pseudomembranóznej kolitídy. Užívanie cefixímu sa musí prerušiť a musia sa zaviesť vhodné liečebné opatrenia. Užívanie liekov, ktoré inhibujú črevnú peristaltiku, je kontraindikované (pozri časť 4.8). Prolongované užívanie cefixímu môže vyústiť do nadmerného rastu necitlivých organizmov.

Ťažké kožné reakcie, ako syndróm liekovej hypersenzitivity (DRESS) alebo bulózne kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm) boli hlásené u pacientov liečených cefixímom (pozri časť 4.8). Pri výskyte takýchto reakcií sa musí užívanie cefixímu okamžite zastaviť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie cefixímu s potenciálne nefrotoxickými látkami (ako sú aminoglykozidové antibiotiká, kolistín, polymyxín a viomycín) a silne účinkujúcimi diuretikami (napr. kyselinou etakrynovou alebo furosemidom) navodzujú zvýšené riziko poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nifedipín, ktorý je blokátorom kalciových kanálov, môže zvýšiť biologickú dostupnosť cefixímu až o 70 %.

Spoločne s inými cefalosporínmi boli u niekoľkých pacientov zaznamenané zvýšenia protrombínového času. Preto je nutné venovať osobitnú starostlivosť pacientom, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu.

Falošne pozitívne výsledky sa môžu vyskytnúť pri zisťovaní glukózy v moči pomocou roztokov Benedicta alebo Fehlinga alebo s testovacími tabletami síranu meďnatého, no nie testami, ktoré sa zakladajú na reakciách enzymatickej glukózooxidázy.

Falošne pozitívny priamy Coombsov test bol hlásený počas liečby cefalosporínovými antibiotikami, preto je nutné si uvedomiť, že pozitívny Coombsov test môže byť vyvolaný liekom.

Falošne pozitívna reakcia na ketóny v moči sa môže objaviť u testov, ktoré používajú nitroprusid, ale nie u testov používajúcich nitrokyanoželezitan.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití cefixímu u gravidných žien. Pokusy na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, na vývoj embrya alebo plodu, na pôrod alebo popôrodný vývoj (pozri časť 5.3). Z preventívnych dôvodov gravidné ženy nemajú užívať Cefixime InnFarm, pokiaľ lekár nepovažuje liečbu cefixímom u danej pacientky za životne dôležitú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cefixím vylučuje do humánneho materského mlieka. Predklinické štúdie preukázali, že cefixím sa u zvierat vylučuje do mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu cefixímom sa musí urobiť po zvážení úžitku dojčenia pre dieťa a úžitku liečby cefixímom pre ženu. Pokiaľ však nie je k dispozícii ďalšia klinická skúsenosť, Cefixime InnFarm sa nemá predpisovať dojčiacim matkám.

Fertilita

Reprodukčné štúdie uskutočnené na myšiach a potkanoch neindikujú škodlivé účinky vo vzťahu k fertilita (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cefixime InnFarm nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V tejto časti sa na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov použila nasledujúca konvencia:

- 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 ($< 1/10\ 000$) a
- neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Časté $>1/100$ až $<1/10$	Menej časté $>1/1\ 000$ až $<1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $<1/10\,000$	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			Bakteriálna superinfekcia, plesňová superinfekcia	Kolitída spojená s antibiotikami (pozri časť 4.4).	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Eozinofília	Leukopénia, agranulocytóza, pancytopénia, trombocytopénia, hemolytická anémia	Trombocytóza, neutropénia
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť	Anafylaktický šok, sérová choroba	
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Vertigo	Psychomotorická hyperaktivita	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea	Bolesť brucha, nauzea, vracanie	Flatulencia		
Poruchy pečene a žlčových ciest				Hepatitída, cholestatická žltacka.	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Angioneurotický edém, pruritus	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) (pozri časť 4.4), erythema multiforme.
Poruchy obličiek a močových ciest				Intersticiálna nefritída	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Zápal sliznice, pyrexia.		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené pečeňové enzýmy (transamináza alkalická fosfatáza)	Zvýšená močovina v krvi	Zvýšený kreatinín v krvi.	Priamo a nepriamo pozitívne Coombsove testy (pozri časť 4.4).

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

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním cefixímu.

Nežiaduce reakcie pozorované u dávkovacích hladín do 2 g cefixímu u normálnych jedincov sa nelíšili od profilu pozorovaného u pacientov liečených odporúčanými dávkami. V prípade predávkovania možno odporúčať výplach žalúdka. Nejestvuje špecifické antidotum. Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza nedokážu odstrániť z krvného obehu významné množstvá cefixímu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD08.

Mechanizmus účinku

Cefixím je antibiotikum z triedy cefalosporínov. Cefixím podobne ako iné cefalosporíny uplatňuje svoju antibakteriálnu aktivitu väzbou na proteíny viažuce penicilín, ktoré sa podieľajú na syntéze bunecných stien baktérií, a inhibíciou účinku týchto proteínov. To vedie k lýze bakteriálnych stien a k bunecnej smrti.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefixím môže byť dôsledkom jedného alebo viacerých uvedených mechanizmov:

- Hydrolýza beta-laktamázami s rozšíreným spektrom a/alebo chromozomálne zakódovanými (AmpC) enzýmami, ktoré môžu byť indukované alebo podrobené derepresii u istých aeróbných gram-negatívnych bakteriálnych druhov
- Redukovaná afinita proteínov viažucich penicilín
- Znížená permeabilita vonkajšej membrány istých gram-negatívnych organizmov, čo obmedzuje prístup k proteínom viažucim penicilín
- Liekové efluxné pumpy

V jedinej bakteriálnej bunke môžu koexistovať viaceré týchto mechanizmov rezistencie. V závislosti od prítomných mechanizmov môže baktéria prejavovať skříženú rezistenciu na rôzne alebo všetky ostatné beta-laktámové a/alebo antibakteriálne lieky iných tried.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty klinickej minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) vymedzené Európskym výborom pre stanovenie mikrobiálnej citlivosti EUCAST (január 2013) pre cefixím sú:

- *H. influenzae*: citlivé $\leq 0,12^*$ mg/l, rezistentné $>0,12$ mg/l;
- *M. catarrhalis*: citlivé $\leq 0,5$ mg/l, rezistentné $>1,0$ mg/l;

- *Neisseria gonorrhoeae*: citlivé $\leq 0,12$ mg/l, rezistentné $>0,12$ mg/l;
- *Enterobacteriaceae*: citlivé $\leq 1,0$ mg/l, rezistenté $>1,0$ mg/l (platí len pre nekomplikované infekcie močového ústrojenstva).
- Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty: nepostačujúce údaje

*Izoláty s hodnotami MIC nad hraničnou hodnotou citlivosti sú veľmi zriedkavé alebo ešte nenahlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti ktoréhokoľvek takéhoto izolátu sa musia opakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa musí poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ neexistuje dôkaz týkajúci sa klinickej odpovede potvrdených izolátov s hodnotami MIC presahujúcimi aktuálnu hraničnú hodnotu rezistencie, musia sa nahlásiť ako rezistentné.

Citlivosť

Prevalencia rezistencie sa môže u konkrétnych druhov meniť v závislosti od zemepisnej polohy a v priebehu času, a preto je nutné získať miestnu informáciu, a to najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie takého druhu, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých druhov infekcie sporná, je nutné poradiť sa s expertom.

Najčastejšie citlivé druhy
<u>Aeróby, gram-pozitívne:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aeróby, gram-negatívne:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
Druhy, u ktorých rezistencia môže predstavovať problém
<u>Aeróby, gram-pozitívne:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u>Aeróby, gram-negatívne:</u> <i>Citrobacter freundii</i> § <i>Enterobacter cloacae</i> § <i>Escherichia coli</i> % & <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morgani</i> § <i>Serratia marcescens</i> §
Inherentne rezistentné druhy
<u>Aeróby, gram-pozitívne:</u> <i>Enterococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (stredne citlivý a rezistentný na penicilín) <i>Staphylococcus spp.</i> <u>Aeróby, gram-negatívne</u> <i>Pseudomonas species</i> <u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺

⁺ Cefixím je slabo účinný proti stafylokokom (bez ohľadu na citlivosť na meticilín)

§ Prirodzená stredná citlivosť.

% Kmene produkujúce širokospektrálne beta-laktamázy (ESBL) sú vždy rezistentné.

& Podiel rezistencií <10 % u izolátov od pacientiek s nekomplikovanou cystitídou, ináč >10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna perorálna biologická dostupnosť cefixímu je v rozpätí 40–50 %. Absorpcia sa prítomnosťou jedla významne nemení. Preto je možné podávať cefixím nezávisle od jedla.

Distribúcia

Väzba na sérové proteíny je u ľudských a zvieracích sér dobre popísaná; cefixím sa takmer výlučne viaže na albumínovú frakciu, pričom voľná frakcia predstavuje približne 30 %. Proteínové väzby cefixímu závisia od koncentrácie v humánnom sére len pri veľmi vysokých koncentráciách, aké sa nevyskytujú po klinických dávkach.

Koncentrácie v sére alebo v moči s hodnotou 1 mcg/ml alebo vyššie boli v *in vitro* štúdiách považované za primerané pre väčšinu bežných patogénov, proti ktorým bol cefixím účinný. Poväčšine najvyššie sérové hladiny po odporúčaných dávkach pre dospelých alebo pediatrických pacientov sa nachádzali medzi 1,5 a 3 mcg/ml. Po viacnásobných dávkach cefixímu sa objavuje nízka alebo žiadna akumulácia.

Biotransformácia a eliminácia

Farmakokinetika cefixímu u zdravých starších pacientov (vek > 64 rokov) a mladých dobrovoľníkov (11–35) porovnaná s podaním 400 mg dávok raz denne po dobu 5 dní. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC boli u starších pacientov o málo vyššie. Starším pacientom možno podávať rovnakú dávku ako bežnej populácii (pozri časť 4.2).

Cefixím sa vylučuje prevažne ako nezmenené liečivo močom. Za prevládajúci mechanizmus sa považuje glomerulárna filtrácia. Metabolity cefixímu neboli z ľudského séra alebo moču izolované.

Transfer C^{14} značeného cefixímu z laktujúcich potkaních samíc na dojčených potomkov cez mlieko samíc bol kvantitatívne malý (v mláďatách sa nachádzalo približne 1,5 % cefixímu obsiahnutého v telesnom obsahu samíc). O vylučovaní cefixímu do humánneho materského mlieka nie sú k dispozícii žiadne údaje. U gravidných potkaních samíc, ktorí dostávali značený cefixím, bol placentárny transfer cefixímu nízky.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Štúdie PK/PD preukázali, že doba, počas ktorej plazmatická koncentrácia cefixímu presahuje MIC infekčujúceho organizmu, najlepšie koreluje s účinnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Skúmanie chronickej toxicity neprinieslo žiadne zistenia, ktoré by naznačovali, že by sa u ľudí mohli objaviť nejaké doposiaľ neznáme vedľajšie účinky. Ďalšie štúdie *in vivo* a *in vitro* nepriniesli žiadne náznaky, že by cefixím mohol zapríčiniť mutagenicitu. Neboli uskutočnené žiadne dlhodobé štúdie karcinogenicity. U myší a potkanov sa uskutočnili reprodukčné štúdie s dávkami presahujúcimi 400-násobok humánnych dávok a nepriniesli žiadne dôkazy, že by v dôsledku cefixímu došlo k poruche plodnosti alebo poškodeniu plodu. U králikov pri dávkach 4-násobne vyšších ako sú humánne dávky sa nezistil žiadny dôkaz teratogénneho účinku; zvýšil sa výskyt potratov a úmrtí matiek, čo je očakávaný dôsledok známej citlivosti králikov na antibiotikami vyvolané zmeny v populácii mikroflóry intestína.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

dihydrát hydrogénefosforečnanu vápenatého

predželatínovaný škrob
stearan horečnatý
Filmotvorná vrstva:
hypromelóza 5 cP (E 464)
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú zabalené do blistrov z priehľadnej fólie z PVC/PVDC/Al. Každý blister obsahuje 5 tabliet alebo 7 tabliet.

Litografovaná kartónová škatuľa obsahuje 1 blister s 5 tabletami (5 tabliet) alebo 1 blister so 7 tabletami (7 tabliet) alebo 2 blistre s 5 tabletami (10 tabliet) a vloženú písomnú informáciu pre používateľa.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

15/0450/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023