

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefixime InnFarm 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje cefiximum 400 mg (ve formě cefiximum trihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta. (Tableta)

Bílé až lehce krémové, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně tablety.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Rozměry jedné tablety jsou přibližně 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefixime InnFarm je indikován k léčbě následujících infekcí způsobených citlivými mikroorganismy (viz bod 4.4 a 5.1):

- akutní exacerbace chronické bronchitidy,
- komunitní pneumonie,
- infekce dolního močového traktu,
- pyelonefritida,

k léčbě:

- otitis media,
- sinusitidy,
- faryngitidy.

Je třeba věnovat pozornost oficiálním pokynům týkajícím se vhodného použití antibakteriálních látek.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

**Dospělí:** Doporučené dávkování u dospělých je 400 mg denně, podávaných buď v jedné nebo rozděleně ve dvou dávkách 200 mg každých 12 hodin.

##### **Starší pacienti**

Starším pacientům může být podávána stejná dávka, jaká je doporučena pro dospělé. Je třeba hodnotit renální funkce a dávkování je třeba upravit u těžké poruchy funkce ledvin (viz „Dávkování a způsob podání“). (viz výše a bod 4.4.).

##### **Dospívající ve věku od 12 let a starší**

je třeba je léčit dávkou, doporučenou u dospělých (400 mg denně, podávaných buď v jedné nebo rozděleně ve dvou dávkách 200 mg každých 12 hodin).

### **Děti ve věku do 12 let**

Léková forma tablet není vhodná pro děti ve věku do 12 let.

### **Porucha funkce ledvin**

Cefixim se může podávat za přítomnosti poruchy funkce ledvin. Normální dávku a dávkovací schéma lze aplikovat u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min nebo vyšší. U pacientů, jejichž clearance kreatininu je nižší než 20 ml/min, se doporučuje, aby nebyla překročena dávka 200 mg jednou denně. U dávky a režimu pro pacienty, kteří podstupují chronickou ambulantní peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu, je nutné dodržovat stejné doporučení jako u pacientů s clearance kreatininu menší než 20 ml/min.

Není k dispozici dostatek údajů týkajících se použití cefiximu u věkové skupiny pediatrických a dospívajících pacientů postižených poruchou funkce ledvin. Proto se použití cefiximu u těchto skupin pacientů nedoporučuje.

### **Délka léčby**

Obvyklý průběh léčby je 7 dnů. Léčba může pokračovat až po dobu 14 dnů dle závažnosti infekce. Pro akutní nekomplikovanou cystitidu u žen je doba léčby 1-3 dny.

### Způsob podání

Přípravky Cefixime InnFarm jsou tablety pouze k perorálnímu podání. Přípravek Cefixime InnFarm se má užívat s dostatečným množstvím vody. Přípravek Cefixime InnFarm je možné užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiná cefalosporinová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí, okamžitá a/nebo závažná hypersenzitivní reakce na penicilin nebo na jakékoliv betalaktamové antibiotikum.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Cefixim se má podávat opatrně u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiná léčiva. Cefalosporiny se mají podávat opatrně u pacientů s hypersenzitivitou na penicilin, protože existují určité důkazy o částečné zkřížené alergii mezi peniciliny a cefalosporiny.

Pacienti měli závažné reakce (včetně anafylaxe) na obě třídy léků. Zvláštní péče je indikována u pacientů, u nichž se vyskytla jakákoliv alergická reakce na peniciliny nebo na jakákoliv betalaktamová antibiotika, protože může dojít ke zkřížené reakci (kontraindikace v důsledku známých reakcí z hypersenzitivity viz bod 4.3.). Pokud se po podání cefiximu vyskytnou závažné reakce z hypersenzitivity nebo anafylaktické reakce, je třeba užívání cefiximu okamžitě ukončit a zahájit odpovídající urgentní opatření.

### **Renální insuficience**

U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min má být cefixim používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Není k dispozici dostatek údajů týkajících se použití cefiximu u věkové skupiny pediatrických a dospívajících pacientů postižených poruchou funkce ledvin. Proto se použití cefiximu u těchto skupin pacientů nedoporučuje.

Funkce ledvin se má sledovat při kombinované terapii přípravky obsahujícími cefixim a aminoglykosidovými antibiotiky, polymyxinem B, kolistinem nebo vysokou dávkou kličkových diuretik (např. furosemid) kvůli pravděpodobnosti dalšího poškození ledvin. To se týká zejména pacientů s již omezenou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

Léčba cefiximem v doporučené (400 mg) dávce může významně změnit normální flóru tlustého střeva a vést k přerůstání klostridií. Studie ukazují, že toxin produkovaný bakterií *Clostridium difficile* je primární příčinou průjmu způsobeného antibiotiky. U pacientů, u kterých se vyvine závažný přetrvávající průjem během užívání

cefiximu a po něm, je třeba vzít v úvahu riziko život ohrožující pseudomembranózní kolitidy. Použití cefiximu je třeba ukončit a je třeba učinit odpovídající léčebná opatření. Použití léčivých přípravků, které inhibují střevní peristaltiku, je kontraindikováno (viz bod 4.8).

Dlouhodobé užívání cefiximu může vést k přemnožení necitlivých organismů.

U pacientů léčených cefiximem (viz bod 4.8) byly hlášeny závažné kožní reakce, jako je syndrom lékové hypersenzitivity (DRESS) nebo bulózní kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom). Pokud se objeví takové reakce, je třeba podávání cefiximu okamžitě ukončit.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné použití potenciálně nefrotoxických látek (jako jsou aminoglykosidová antibiotika, kolistin, polymyxin a viomycin) a silných diuretik (např. kyselina etakrynová nebo furosemid) indukuje zvýšení rizika poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4).

Nifedipin, který je blokátorem kalciových kanálů, může zvyšovat biologickou dostupnost cefiximu až na 70 %.

Podobně jako další cefalosporiny bylo u několika pacientů zaznamenáno zvýšení protrombinového času. Proto je třeba opatrnosti u pacientů užívajících antikoagulační terapii.

Falešně pozitivní reakce na glukózu v moči se může objevit u Benediktova nebo Fehlingova roztoku nebo u testovacích tablet síranu měďnatého, ale nikoliv u testů založených na enzymatické glukózooxidázové reakci.

Během léčby cefalosporinovými antibiotiky byl hlášen falešně pozitivní přímý Coombsův test, a proto je třeba vzít na vědomí, že pozitivní Coombsův test může být důsledkem léku.

Falešně pozitivní reakce na ketolátky v moči se může objevit u testů využívajících nitroprusid, ale nikoliv u testů, které využívají nitroferikyanid.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná adekvátní data o použití cefiximu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se přípravek Cefixime InnFarm nemá používat u těhotných matek, pokud to není považováno lékařem za nezbytné.

##### Kojení

Není známo, zda je cefixim vylučován do lidského mateřského mléka. Neklinické studie ukázaly vylučování cefiximu do mléka zvířat. Rozhodnutí, zda pokračovat či přestat s kojením nebo pokračovat či přestat s terapií cefiximem je třeba provést se zohledněním přínosu kojení pro dítě a přínosu terapie cefiximem pro ženu. Do doby, než budou k dispozici další klinické zkušenosti, se přípravek Cefixime InnFarm nemá předepisovat kojícím matkám.

##### Fertilita

Reprodukční studie provedené u myši a potkanů nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Cefixime InnFarm nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V této části byla použita následující konvence pro klasifikaci nežádoucích účinků podle četnosti výskytu:

- velmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

- méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10000</math> až <math>1/1000</math></b>	<b>Velmi vzácné <math>&lt; 1/10000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit).</b>
Infekce a infestace			Bakteriální superinfekce, mykotická superinfekce	Kolitida související s antibiotiky (viz bod 4.4).	
Poruchy krve a lymfatického systému			Eosinofilie	Leukopenie, agranulocytóza, pancytopenie, trombocytopenie, hemolytická anemie	Trombocytóza, neutropenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktický šok, sérová nemoc	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Vertigo	Psychomotorická hyperaktivita	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Bolest břicha, nauzea, zvracení	Nadýmání		
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida, cholestatická žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Angioneurotický edém, pruritus	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	Léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), erythema multiforme
Poruchy ledvin a močových cest				Intersticiální nefritida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Mukozitida, pyrexie		
Vyšetření		Zvýšení jaterních enzymů	Zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Pozitivní přímý a nepřímý

		(transamináza, alkalická fosfatáza)			Coombsův test (viz bod 4.4).
--	--	-------------------------------------	--	--	------------------------------

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

S předávkováním cefiximem nejsou zkušenosti.

Nežádoucí reakce pozorované při úrovních dávky do 2 g cefiximu u normálních subjektů se nelišily od profilu, který byl pozorován u pacientů léčených doporučenými dávkami. Při předávkování může být indikován výplach žaludku. Neexistuje žádné specifické antidotum. Cefixim se neodstraňuje z krevního oběhu ve významném množství hemodialýzou ani peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporiny třetí generace, ATC kód: J01DD08.

#### Mechanismus účinku

Cefixim je cefalosporinové antibiotikum. Cefixim, stejně jako další cefalosporiny, vyvíjí antibakteriální aktivitu navázáním na proteiny vázající penicilin (PBP), které se podílejí na syntéze bakteriálních buněčných stěn, a inhibicí jejich působení. To vede k lýze bakteriální buňky a smrti buňky.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence vůči cefiximu může být způsobena jedním nebo větším počtem následujících mechanismů:

- hydrolýza betalaktamázy s rozšířeným spektrem a/nebo chromozomálně kódovanými enzymy (AmpC), které mohou být indukované nebo potlačeny některými aerobními gramnegativními bakteriálními druhy,
- snížená afinita k proteinům vázajícím penicilin,
- snížená permeabilita vnější membrány některých gramnegativních organismů omezující přístup k proteinům vázajícím penicilin,
- lékové efluxní pumpy.

V jedné bakteriální buňce může společně působit více než jeden z těchto mechanismů rezistence. V závislosti na přítomném mechanismu (mechanismech) mohou bakterie vykazovat zkříženou rezistenci vůči několika nebo všem dalším betalaktamovým antibiotikům /nebo antibakteriálním léčivům jiných tříd.

#### Hraniční hodnoty

Klinické hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené pro cefixim dle EUCAST (leden 2013) jsou:

- *H. influenzae*: citlivý  $\leq 0,12^*$  mg/l, rezistentní  $> 0,12$  mg/l,
- *M. catarrhalis*: citlivý  $\leq 0,5$  mg/l, rezistentní  $> 1,0$  mg/l,
- *Neisseria gonorrhoeae*: citlivý  $\leq 0,12$  mg/l, rezistentní  $> 0,12$  mg/l,
- *Enterobacteriaceae*: citlivý  $\leq 1,0$  mg/l, rezistentní  $> 1,0$  mg/l (pouze pro nekomplikované infekce močových cest)
- druhově nespecifické hraniční hodnoty: nedostatečně prokázáno.

\*Izoláty s hodnotami MIC vyššími než hraniční hodnota citlivosti jsou velmi vzácné a nebyly dosud hlášeny. Identifikace a testy antimikrobiální citlivosti u jakéhokoliv takového izolátu musí být opakovány, a pokud je výsledek potvrzen, izolát musí být odeslán do referenční laboratoře. Dokud nebudou existovat důkazy týkající se klinické odpovědi pro potvrzené izoláty s MIC vyšší než aktuální hraniční hodnota rezistence, mají se hlásit jako rezistentní.

### Citlivost

Prevalence rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase. Je žádoucí mít k dispozici lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby by měla být vyhledána rada odborníka, je-li lokální prevalence rezistence taková, že je použití léku minimálně u některých typů infekcí sporné.

<b>Běžně citlivé druhy</b>
<u>Grampozitivní aeroby:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gramnegativní aeroby:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
<b>Druhy, u kterých může být rezistence problém</b>
<u>Grampozitivní aeroby:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u>Gramnegativní aeroby:</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> §
<b>Přirozeně rezistentní druhy</b>
<u>Grampozitivní aeroby:</u> <i>Enterococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermediární a rezistentní na penicilin) <i>Staphylococcus spp.</i> <u>Gramnegativní aeroby</u> <i>Pseudomonas sp.</i> <u>Další mikroorganismy:</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> <sup>+</sup>

<sup>+</sup> Cefixim má slabý účinek proti stafylokokům (bez ohledu na citlivost vůči methicilinu).

§ Přirozená střední citlivost.

% Kmeny produkující betalaktamázy s rozšířeným spektrem jsou vždy rezistentní.

& Míra rezistence <10 % u izolátů od pacientek s nekomplikovanou cystitidou; jinak >10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost cefiximu je mezi 40–50 %. Absorpce není v přítomnosti jídla významně změněna. Proto může být cefixim podáván bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

Vazba na sérové proteiny je pro lidské a zvířecí sérum dobře charakterizována. Cefixim se téměř výlučně váže na albuminovou frakci, střední hodnota volné frakce je přibližně 30 %. Vazba cefiximu na proteiny je v lidském séru závislá na koncentraci pouze při vysokých koncentracích, které nejsou při klinických dávkách pozorovány.

Ze studií *in vitro* vyplývá, že koncentrace v séru nebo moči ve výši 1 µg/ml nebo vyšší byly považovány za adekvátní pro většinu běžných patogenů, proti nimž je cefixim účinný. Maximální hladiny v séru, po podání doporučených dávek pro dospělé nebo pediatrickou populaci, jsou obvykle mezi 1,5 a 3 µg/ml. Po opakovaném podávání cefiximu dochází k jeho malé nebo žádné kumulaci.

### Biotransformace a eliminace

Farmakokinetika cefiximu u zdravých starších osob (ve věku > 64 let) a mladých dobrovolníků (11–35 let) porovnávala podávání dávky 400 mg jednou denně po dobu 5 dnů. Střední hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly u starších osob mírně vyšší. Starším pacientům může být podávána stejná dávka, jako běžné populaci (viz bod 4.2).

Cefixim se převážně vylučuje v nezměněné formě močí. Za převládající mechanismus je považována glomerulární filtrace. Z lidského séra nebo moči nebyly izolovány metabolity cefiximu.

Přenos  $^{14}C$  značeného cefiximu od kojících samic laboratorních potkanů k jejich mláďatům prostřednictvím mateřského mléka byl kvantitativně malý (u mláďete bylo zjištěno přibližně 1,5 % cefiximu přítomného v těle matky). Žádné údaje týkající se vylučování cefiximu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici. Přejechod cefiximu placentou byl u březích potkanů, kterým byl podáván značený cefixim, malý.

### **Farmakokinetický/farmakodynamický vztah**

Ve farmakokinetických/farmakodynamických studiích bylo prokázáno, že doba, po kterou koncentrace cefiximu v plazmě překračuje minimální inhibiční koncentraci infekčního organismu, nejvíce koreluje s účinností.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nálezů studií chronické toxicity nenaznačují, že by u lidí mohlo dojít k jakýmkoli dodnes neznámým nežádoucím účinkům. Dále pak studie *in vivo* a *in vitro* neposkytly žádné náznaky, že by přípravek mohl způsobovat mutagenitu. Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny. Na myších a potkanech byly provedeny reprodukční studie s dávkami dosahujícími až 400 násobku lidských dávek. Tyto studie neposkytly žádný důkaz vlivu na fertilitu nebo poškození plodu způsobeného cefiximem. U králíků nebyl při dávkách dosahujících až čtyřnásobku dávky pro člověka zjištěn žádný důkaz teratogenního účinku. Docházelo k vysokému výskytu potratů a úmrtí samic, což je očekávaný důsledek známé citlivosti králíků na změny v populaci střevní mikroflóry vyvolané antibiotiky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety:*

mikrokrystalická celulóza  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
částečně předbobtnalý kukuřičný škrob  
magnesium-stearát

#### *Potahová vrstva tablety:*

hypromelóza 2910/5  
makrogol 400  
oxid titaničitý E171

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny v blistrech z průhledné PVC/PVDC/Al fólie. Jeden blister obsahuje 5 tablet nebo 7 tablet.

Krabička obsahuje 1 blister s 5 tabletami (5 tablet) nebo 1 blister s 7 tabletami (7 tablet) nebo 2 blistry s 5 tabletami (10 tablet) s příbalovou informací uvnitř.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/410/13-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 12. 2013

Datum prodloužení registrace: 11. 5. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 11. 2023