

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

REXOCEF 40 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg cefpodoksima u obliku cefpodoksiproksetila.

1 ml oralne suspenzije sadrži 8 mg cefpodoksima u obliku cefpodoksiproksetila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

5 ml oralne suspenzije sadrži 2465 mg saharoze, 20 mg aspartama (E951) i 10 mg natrijevog benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Gotovo bijeli do svijetlo žuto obojeni prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rexocef prašak za oralnu suspenziju indiciran je u liječenju sljedećih infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima na cefpodoksimum (vidjeti dio 5.1), u djece u dobi od 4 tjedana do 12 godina kojima je potrebna oralna terapija:

- infekcije uha, nosa i grla: akutna upala srednjeg uha, sinusitis, tonzilitis i faringitis;
- infekcije donjih dišnih puteva: bronhopneumonija i pneumonija, akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (AECB, engl. *Acute exacerbation of chronic bronchitis*);
- nekomplicirane infekcije urinarnog trakta;
- infekcije kože i mekih tkiva.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Uobičajena doza za djecu dobi od 4 tjedna do 12 godina je 5 do 12 mg/kg tjelesne mase dnevno, primijenjena u dvije odvojene doze, svakih 12 sati.

Uobičajena je doza 2 x 4 mg/kg tjelesne mase dnevno, do maksimalne dnevne doze od 2 x 100 mg cefpodoksima (u djece s tjelesnom masom većom od 25 kg). Sigurnost i djelotvornost cefpodoksima u djece mlađe od 4 tjedna nije ustanovljena, stoga se ne preporučuje njegova primjena u toj dobnoj skupini.

Oralna štrcaljka za doziranje graduirana je u kilograme (od 5 do 25 kg) i omogućava direktno mjerenje pojedinačne doze lijeka (doze jednog uzimanja lijeka) ovisno o tjelesnoj masi djeteta. Svaka mjerna linija između oznaka za 5 i 25 kg odgovara 1 kg tjelesne težine ili 0,5 ml pripremljene suspenzije, što odgovara 4 mg cefpodoksima. Ukupni volumen štrcaljke je 12,5 ml što odgovara količini od 100 mg cefpodoksima.

Pojedinačna doza očitava se direktno.

Potrebno je uzeti dvije pojedinačne doze dnevno.

Npr.: Oznaka „12“ odgovara pojedinačnoj dozi koja se treba primijeniti kod djeteta od 12 kg, i to dva puta dnevno.

<u>Dodatne informacije o doziranju u djece</u>			
<u>Djeca u dobi od 4 tjedna do 12 godina</u>			
<u>Maksimalna dnevna doza</u>	<u>200 mg = 2 x 100 mg svakih 12 sati</u>		
<u>Uobičajena doza/dan</u>	<u>5 - 12 mg/kg tjelesne mase (obično 2 x pojedinačne doze od 4 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati)</u>		
<u>Volumen štrcaljke za doziranje</u>	<u>12,5 ml = 25 graduiranih oznaka = 100 mg cefpodoksima</u>		
<u>Za pojedinačnu dozu od 4mg/kg tjelesne mase pomoću priložene štrcaljke za doziranje:</u>			
<u>Molimo obratiti pozornost da se primijenjuju dvije pojedinačne doze svakih 12 sati</u>			
<u>Tjelesna masa djeteta (kg)</u>	<u>Odgovara broju graduiranih oznaka na štrcaljki za doziranje za pojedinačnu dozu (primjenjena dva puta dnevno)</u>	<u>Odgovara količini cefpodoksima u mg (primjenjena dva puta dnevno) pomoću štrcaljke za doziranje</u>	<u>Odgovara volumenu u ml, dozirano pomoću štrcaljke za doziranje (primjenjeno dva puta dnevno)</u>
<u>5 kg</u>	<u>5</u>	<u>20 mg</u>	<u>2,5 ml</u>
<u>6 kg</u>	<u>6</u>	<u>24 mg</u>	<u>3 ml</u>
<u>7 kg</u>	<u>7</u>	<u>28 mg</u>	<u>3,5 ml</u>
<u>8 kg</u>	<u>8</u>	<u>32 mg</u>	<u>4 ml</u>
<u>9 kg</u>	<u>9</u>	<u>36 mg</u>	<u>4,5 ml</u>
<u>10 kg</u>	<u>10</u>	<u>40 mg</u>	<u>5 ml</u>
<u>11 kg</u>	<u>11</u>	<u>44 mg</u>	<u>5,5 ml</u>
<u>12 kg</u>	<u>12</u>	<u>48 mg</u>	<u>6 ml</u>
<u>13 kg</u>	<u>13</u>	<u>52 mg</u>	<u>6,5 ml</u>
<u>14 kg</u>	<u>14</u>	<u>56 mg</u>	<u>7 ml</u>
<u>15 kg</u>	<u>15</u>	<u>60 mg</u>	<u>7,5 ml</u>
<u>16 kg</u>	<u>16</u>	<u>64 mg</u>	<u>8 ml</u>
<u>17 kg</u>	<u>17</u>	<u>68 mg</u>	<u>8,5 ml</u>
<u>18 kg</u>	<u>18</u>	<u>72 mg</u>	<u>9 ml</u>
<u>19 kg</u>	<u>19</u>	<u>76 mg</u>	<u>9,5 ml</u>

<u>20 kg</u>	<u>20</u>	<u>80 mg</u>	<u>10 ml</u>
<u>21 kg</u>	<u>21</u>	<u>84 mg</u>	<u>10,5 ml</u>
<u>22 kg</u>	<u>22</u>	<u>88 mg</u>	<u>11 ml</u>
<u>23 kg</u>	<u>23</u>	<u>92 mg</u>	<u>11,5 ml</u>
<u>24 kg</u>	<u>24</u>	<u>96 mg</u>	<u>12 ml</u>
<u>25 kg</u>	<u>25</u>	<u>100 mg</u>	<u>12,5ml</u>
Djeci čija je tjelesna masa veća od 25 kg, mogu se propisati tablete u odgovarajućoj jačini.			

Doziranje u djece s oštećenjem funkcije bubrega

Ne preporučuje se liječenje Rexocef prahom za oralnu suspenziju dojenčadi u dobi od 4 tjedna do 3 mjeseca s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.3.).

Nije potrebno prilagođavanje doze cefpodoksima ako klirens kreatinina prelazi 40 ml/min/1,73 m². Ispod ove vrijednosti, produljuje se poluvijek eliminacije i povećavaju maksimalne koncentracije u plazmi, stoga je potrebna odgovarajuća prilagodba doze, prema tablici u nastavku (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m²)	Doza	Vremenski razmak između dvije pojedinačne doze
40 – 10	uobičajena pojedinačna doza	24 sata (odgovara ½ uobičajene dnevne doze)
< 10	uobičajena pojedinačna doza	48 sata (odgovara ¼ uobičajene dnevne doze)
Bolesnici na hemodijalizi	uobičajena pojedinačna doza	nakon svake hemodijalize (odgovara ½ uobičajene dnevne doze)

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije jetre.

Trajanje liječenja

Uobičajeno trajanje liječenja iznosi 5 – 10 dana.

Kada se cefpodoksim primjenjuje za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*, liječenje treba trajati najmanje 10 dana, kako bi se prevenirale daljnje komplikacije kao što su reumatska groznica ili pojava teškog oštećenja bubrega, glomerulonefritis.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Pripremljena suspenzija je skoro bijela do svijetlo žuta homogena suspenzija karakterističnog mirisa banane.

Ovaj lijek je potrebno uzeti s hranom zbog optimalne apsorpcije. Bioraspoloživost je veća ako se lijek uzima tijekom obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji od cefalosporina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Od ranije poznate reakcije preosjetljivosti tipa I ili teške reakcije preosjetljivosti, anafilaksija na penicilin ili ostale beta-laktamske antibiotike.

Ne preporučuje se liječenje Rexocef praškom za oralnu suspenziju u dojenčadi mlađe od 28 dana te u dobi od 4 tjedna do 3 mjeseca s bubrežnom insuficijencijom, jer nema još dovoljno podataka o primjeni ovog lijeka u toj skupini bolesnika.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je poseban oprez kada se Rexocef primjenjuje u bolesnika preosjetljivih na penicilin i ostale beta-laktamske antibiotike, zbog moguće križne alergijske reakcije (za kontraindikacije u slučaju poznatih reakcija preosjetljivosti vidjeti dio 4.3).

Također je potreban poseban oprez pri primjeni Rexocefa u bolesnika s alergijskom dijatezom ili astmom, jer u takvim slučajevima povećan je rizik od pojave teških reakcija preosjetljivosti. Tijekom primjene Rexocefa, mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti različitog stupnja težine kliničkih značajki, sve do anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave teških reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti liječenje Rexocefom te poduzeti odgovarajuće terapijske mjere.

Kod teških gastrointestinalnih poremećaja praćenih povraćanjem i dijarejom, liječenje ovim lijekom treba se izbjeći, budući da apsorpcija iz probavnog sustava neće biti zadovoljavajuća.

Ako se pojavi teška perzistentna dijareja tijekom ili nakon završetka liječenja Rexocefom, potrebno je uzeti u obzir da se može raditi o ozbiljnoj upali debelog crijeva koja ponekad može biti životno ugrožavajuća (pseudomembranozni enterokolitis) koji je najčešće uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Ako dođe do navedenog, ovaj se lijek mora odmah prestati uzimati te se mora bez odgode primijeniti odgovarajuće liječenje.

Kontraindicirana je uporaba lijekova koji usporavaju peristaltiku.

Primjena ovog lijeka može uzrokovati povraćanje i dijareju (vidjeti dio 4.8.). U navedenim slučajevima, djelotvornost ovog i/ili drugih lijekova (npr. oralnih kontraceptiva) može biti smanjena.

Kao i s drugim antibioticima, produljena uporaba cefpodoksiproksetila može dovesti do superinfekcije i rasta rezistentnih bakterija ili gljivica (može se očitovati npr. kao oralna kandidijaza ili vaginitis).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su s rijetkom učestalošću (SJS, TEN), ili s nepoznatom učestalošću (DRESS, AGEP) u vezi s liječenjem cefpodoksinom.

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno nadzirati radi moguće pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje cefpodoksinom i razmotriti zamjensku terapiju.

Ako je bolesnik uz primjenu cefpodoksima razvio ozbiljnu reakciju kao što su *erythema multiforme* SJS, TEN, DRESS ili AGEP, liječenje cefpodoksinom se ni u jednom trenutku ne smije ponovno započeti u tog bolesnika.

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega

U osoba s klirensom kreatinina većim od 40 ml/min nije potrebna prilagodba doziranja. U osoba s klirensom kreatinina nižim od 40 ml/min te osoba na hemodijalizi potrebno je produljiti vremenski interval između doza (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj na kliničke i kemijske parametre

Tijekom liječenja cefalosporinima može doći do lažno pozitivnog Coombsovog testa te lažno pozitivnih reakcija prilikom određivanja glukoze u urinu ne-enzimatskim metodama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Rexocef prašak za oralnu suspenziju sadrži 2,5 g saharaže u 5 ml pripremljene suspenzije. To je potrebno uzeti u obzir u bolesnika sa šećernom bolesti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Rexocef prašak za oralnu suspenziju sadrži 20 mg aspartama (E951) u 5 ml pripremljene suspenzije. Aspartam je izvor fenilalanina. Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije. Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Rexocef prašak za oralnu suspenziju sadrži 10 mg natrijevog benzoata (E211) u 5 ml pripremljene suspenzije. Iako se ovaj lijek ne primjenjuje u dojenčadi mlađe od 4 tjedana, potrebno je znati da povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina uslijed prisutnosti soli benzoata, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

Rexocef prašak za oralnu suspenziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne može se isključiti mogućnost smanjenja bubrežne funkcije pri parenteralnoj primjeni visokih doza cefalosporina istodobno sa snažnim diureticima (npr. furosemid) ili potencijalno nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidni antibiotici). Međutim, farmakološki podaci i kliničko iskustvo upućuju da to nije vjerojatno pri primjeni Rexocef praška za oralnu suspenziju u preporučenim dozama.

Antacidi i H₂ blokatori

Pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji povećavaju želučani pH, bioraspoloživost cefpodoksima je bila smanjena za približno 30% u ispitanika natašte.

Dosadašnja ispitivanja pokazala su sljedeće rezultate:

Antacidi

Aluminijev hidroksid – 27%

Natrijev bikarbonat – 32 %

H₂ blokatori

Ranitidin – 29 %

Stoga, ovi se lijekovi moraju uzimati 2-3 sata prije ili nakon primjene cefpodoksima.

Bakteriostatski antibiotici

Rexocef se ne smije koristiti istodobno s bakteriostatskim antibioticima (kao što su kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi i tetraciklini), jer učinak Rexocefa može biti umanjen.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni cefpodoksiproksetila u trudnoći. Ispitivanja provedena na životinjama nisu pokazala dokaze o teratogenim ili fetotoksičnim učincima cefpodoksima. Zbog nedovoljnog kliničkog iskustva, posebno tijekom prva tri mjeseca trudnoće, Rexocef se smije koristiti samo nakon pažljive procjene te uzimajući u obzir rizik od njegove primjene.

Dojenje

Cefpodoksiproksetil se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. U dojenoj novorođenčadi/dojenčadi to može dovesti do promjene u crijevnoj flori uz pojavu proljeva i kolonizacije crijeva gljivicama, stoga će dojenje morati biti prekinuto. Dodatno, treba razmotriti mogućnost senzibilizacije. Prema tome, Rexocef se smije koristiti tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene te uzimajući u obzir rizik od njegove primjene.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dosadašnja iskustva pokazuju da Rexocef ne utječe na sposobnost reagiranja i koncentraciju. Ipak, u rijetkim slučajevima, nuspojave kao što su hipotenzija ili omaglica mogu smanjiti sposobnost za obavljanje navedenih aktivnosti (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Prijavljene nuspojave razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti, u tablici koja slijedi. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($> 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			
Superinfekcije neosjetljivim mikroorganizmima, npr. gljivica – <i>Candida</i> (vidjeti dio 4.4)			
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
	Trombocitoza (u većini slučajeva ova promjena	Agranulocitoza, hemolitička anemija,	

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	je reverzibilna i povlači se nakon prekida terapije)	eozinofilija, limfocitoza, anemija, leukopenija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			
		Reakcije preosjetljivosti različitog stupnja težine kao što su angioedem, bronhospazam pa do životno ugrožavajućeg šoka (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Anoreksija			
Poremećaji živčanog sustava			
	Glavobolja, parestezija i omaglica		
Poremećaji uha i labirinta			
	Tinitus		
Poremećaji probavnog sustava			
Bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija ili dijareja		Pseudomembranozni enterokolitis (vidjeti dio 4.4) Akutni pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči			
	Povišene koncentracije jetrenih enzima (transaminaza, alkalne fosfataze) i/ili bilirubina kao posljedica oštećenja jetre (npr. kolestatsko).	Akutni hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
	Kožne lezije sa svrbežom ili bez njega (eritem, egzantem,	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična	Akutna generalizirana egzantematозна

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	urtikarija, purpura) Svrbež	epidermalna nekroliza (TEN)	pustuloza (AGEP) Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
		Povišene serumske koncentracije uree i kreatinina Akutna bubrežna insuficijencija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
	Astenija, umor i malaksalost		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nije bilo slučajeva značajnog predoziranja u ljudi. U nekoliko slučajeva zabilježeno je predoziranje u odraslih osoba s dnevnom dozom do 1000 mg cefpodoksima. Nuspojave su bile jednake onima koje se mogu pojaviti pri primjeni uobičajenih, preporučenih doza. Cefpodoksime se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; cefalosporini III. generacije.
ATK oznaka: J01DD13.

Cefpodoksimeproksetil, t.j. ester cefpodoksima, beta-laktamski je antibiotik, pripada trećoj generaciji oralnih cefalosporina. On je prolijek cefpodoksima.

Mehanizam djelovanja

Kao i ostali beta-laktamski lijekovi, cefpodoksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke (u fazi rasta), tako da se veže i inhibira djelovanje proteina koji vežu penicilin (PBP, engl. *penicillin-binding-proteins*), poput trans peptidaza. To dovodi do lize bakterijske stanice i smrti, zbog čega ovaj lijek djeluje baktericidno.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike lijeka Djelotvornost ovog lijeka uglavnom ovisi o razdoblju u kojem je razina koncentracije cefpodoksima u serumu iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogene mikroorganizme.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija bakterija na cefpodoksim može biti uzrokovana jednim ili više od sljedećih mehanizama:

- hidroliza beta-laktamazama: cefpodoksim može biti hidroliziran određenim beta-laktamazama širokog spektra (ESBL) koje su otkrivene kod vrsta *Escherichia coli* i *Klebsiela pneumoniae*, ili kromosomski kodiranim beta-laktamazama AmpC tipa, otkrivenim npr. kod vrste *Enterobacter cloacae*. U slučaju infekcije bakterijama s inducibilnom AmpC beta-laktamazom i *in vitro* osjetljivošću na cefpodoksim, postoji mogućnost za bakterijsku mutaciju te ekspresiju beta-laktamaze tipa AmpC;
- smanjeni afinitet proteina koji vežu penicilin (PBP) za cefpodoksim: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka temelji se na modifikaciji PBP-a nakon mutacije. Međutim, otpornost prema stafilocoku rezistentnom na meticilin (oksacilin), pripisuje se istodobnom stvaranju dodatnih PBP-a sa smanjenim afinitetom za cefpodoksim;
- smanjeno prodiranje cefpodoksima kroz staničnu stijenku Gram-negativnih bakterija, što smanjuje pristup cefpodoksimu do proteina koji vežu penicilin;
- prisutnost efluksnih pumpi koje aktivno izbacuju cefpodoksim iz bakterija.

Postoji djelomična ili potpuna križna rezistencija između cefpodoksima i drugih cefalosporina te penicilina.

Granične vrijednosti:

Ispitivanje cefpodoksima provedeno je standardnim serijama razrjeđenja.

Prema EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kliničkim MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) graničnim vrijednostima, utvrđeno je sljedeće za cefpodoksim:

Patogen	Osjetljivost mg/l	Rezistencija mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹⁾	≤ 1 ¹⁾	> 1 ¹⁾
<i>Staphylococcus</i> spp. ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C i G) ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,5

1) Samo za nekomplikirane infekcije urinarnog trakta.

2) Za *Staphylococcus* spp. uzeti su rezultati testa za oksacilin ili cefoksitina. Meticilin (cefoksitin) - rezistentni stafilocoki smatraju se otpornima, bez obzira na rezultate ispitivanja.

3) Za *Streptococcus* spp. (grupe A, B, C, G) uzeti su rezultati testa za penicilin G.

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za određene vrste i poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, osobito kada se liječe teške infekcije. Prema potrebi, može se tražiti

savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u nekim tipovima infekcija upitna. Naročito u slučajevima ozbiljnih infekcija ili neuspješnog liječenja, poželjno je napraviti mikrobiološku dijagnostiku i otkriti patogen koji je uzrokovao infekciju te njegovu osjetljivost na cefpodoksim.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobi, Gram-pozitivni mikroorganizmi:

Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljiv)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aerobi, Gram-negativni mikroorganizmi:

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae^o

Proteus mirabilis^{*}

Vrste kod kojih se može javiti rezistencija

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus^{\$3}

Staphylococcus epidermidis^{\$+}

Staphylococcus haemolyticus^{\$+}

Staphylococcus hominis^{\$+}

Staphylococcus saprophyticus^{\$}

Streptococcus pneumoniae (penicilin-umijereno osjetljiv)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Citrobacter freundii^{\$}

Enterobacter cloacae^{\$}

Escherichia coli^{°&3}

Klebsiella pneumoniae[%]

Serratia marcescens^{\$}

Prirodno rezistentne vrste

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi:

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (meticilin-rezistentan)

Streptococcus pneumoniae (penicilin-rezistentan)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi:

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Ostali mikroorganizmi:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

^o Nisu bili dostupni noviji podaci kada je tablica objavljena. Osjetljivost je pretpostavljena temeljem podataka iz literature, standardnih radova te terapijskih preporuka.

^s Prirodna osjetljivost većine izolata nalazi se u rasponu umjerene osjetljivosti.

⁺ U najmanje jednoj regiji stopa rezistencije je iznad 50%.

[%] Sojevi koji stvaraju beta-laktamaze širokog spektra (ESBL sojevi) su uvijek rezistentni.

[&] U izolatima bolesnika s nekomplikiranim cistitisom stopa rezistentnosti je <10%, inače je ≥10%.

³ U ambulantnim uvjetima stopa rezistencije je <10%.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Cefpodoksiproksetil je prolijek cefpodoksima.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, cefpodoksiproksetil se apsorbira iz probavnog sustava i brzo hidrolizira u crijevnoj mukozi u njegov aktivni metabolit cefpodoksim.

Distribucija

- Djeca
Nakon oralne primjene jednokratne doze od 5 mg cefpodoksima*/ kg (maksimalno 200 mg*) u djece dobi od 4 do 12 godina, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) od 2,6 mg/l postignuta je unutar 2 do 4 sata (T_{max}). Prosječne koncentracije u plazmi, 8 ili 12 sati nakon primjene, iznose 0,39 odnosno 0,08 mg/l.
- Jednokratna doza u odraslih
Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg cefpodoksima* maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosi od 1 do 1,2 mg/l, a nakon doze od 200 mg cefpodoksima*, C_{max} iznosi od 2,2 do 2,5 mg/l. U oba slučaja (100 mg /200 mg) C_{max} postiže se unutar 2 do 3 sata (T_{max})
- Ponovljene doze u odraslih
Pri primjeni ponovljenih doza od 100 ili 200 mg cefpodoksima* u vremenskim intervalima od 12 sati tijekom 14,5 dana, farmakokinetički parametri nisu pokazali nikakve promjene i nije bilo pojave akumulacije.
- Starije osobe
U bolesnika u dobi od 70 godina i starijih, nakon ponovljenog doziranja cefpodoksima* od 200 mg tijekom 12 do 10 dana, postignuto je stanje dinamičke ravnoteže. U stanju dinamičke ravnoteže C_{max} iznosi 3,05 mg/l a T_{max} je prosječno 2,7 sati.
- Osobe s cirozom
Nakon jednokratne doze od 200 mg cefpodoksima* u bolesnika s cirozom s ascitesom ili bez njega, C_{max} iznosi oko 1,67 mg/l, što odgovara vrijednostima C_{max} 12 sati nakon primjene lijeka u zdravih dobrovoljaca.
- Osobe s kroničnom bubrežnom insuficijencijom
Plazmatske koncentracije lijeka u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom ovise o težini bubrežne insuficijencije. U osoba s klirensom kreatinina nižim od 40 ml/min (10-40 ml/min), C_{max}

nakon primjene 200 mg cefpodoksima* dvaput je viši nego u zdravih dobrovoljaca, dok T_{max} iznosi oko 4 sata.

- Bolesnici na hemodijalizi
Plazmatske koncentracije lijeka u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/ min su u prosjeku 1,5 puta veće nego u zdravih dobrovoljaca, dok T_{max} iznosi oko 6 sati. Cefpodoksime se uklanja dijalizom, stoga odmah nakon hemodijalize mora se primijeniti jedna doza lijeka.
- Volumen distribucije
Volumen distribucije u mladih osoba iznosi 32,3 l (= 0,43 l/kg).
- Vežanje na plazmatske proteine
Cefpodoksime se veže na proteine plazme, približno 40%, uglavnom na albumin. Ovo vežanje je nezasićenog tipa.
- Distribucija u tkivima
Cefpodoksime prodire u plućni parenhim, bronhalnu sluznicu, pleuralnu tekućinu, tonzile, bubrege, prostatu i intersticijsku tekućinu. Izmjerene koncentracije su veće od MIK vrijednosti za osjetljive patogene mikroorganizme.

Metabolizam i eliminacija

Nakon apsorpcije, cefpodoksimeproksetil se hidrolizira u glavni metabolit cefpodoksime. Sam cefpodoksime ne podliježe značajno metabolizmu i izlučuje se 80% nepromijenjen, većinom urinom.

Ukupni klirens cefpodoksime iznosi 9,98 l/h, dok bubrežni klirens u prosjeku iznosi 7 l/h. Glavni put eliminacije je putem bubrega, 80% se izlučuje u nepromijenjenom obliku putem urina s poluvijekom eliminacije ($T_{1/2}$) od približno 2,4 sata.

U starijih bolesnika poluvijek eliminacije ($T_{1/2}$) prosječno se produljuje na 3,6 sati. U bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i klirensom kreatinina nižim od 40 ml/min, $T_{1/2}$ je dulji od 6 sati (u prosjeku iznosi 7,7 sati pri klirensu kreatinina između 10 i 40 ml/min).

Apsolutna bioraspoloživost

Apsolutna bioraspoloživost cefpodoksime iznosi oko 40-50% nakon oralne primjene jedne tablete cefpodoksimeproksetila (koja sadrži 100 mg ili 200 mg cefpodoksime) na prazan želudac.

Apsorpcija se povećava pri istodobnom uzimanju hrane, stoga se Rexocef treba uzimati uz obrok.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Trenutno nema podataka o kroničnoj toksičnosti, koji bi upućivali na sumnju na nepoznate učinke primjene u ljudi.

Dodatno, teratogeni ili mutageni potencijal nije utvrđen u dosadašnjim *in vivo* ili *in vitro* studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza i karboksimetilcelulozanatrij
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
kukuruzni škrob

hidroksipropilceluloza
natrijev benzoat (E211)
citratna kiselina, bezvodna
aspartam (E951)
umjetni okus banane, suhi sprej
željezov(III) oksid žuti (E172)
saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Nerekonstituirani lijek: 2 godine.

Rekonstituirana suspenzija: 10 dana ako se čuva u hladnjaku (2-8°C).

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nerekonstituirani lijek: čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

64,8 g praška za pripremu 100 ml oralne suspenzije u bijeloj, okrugloj HDPE bočici od 150 ml zatvorenoj sigurnosnim zaštitnim čepom, u kutiji. Priložene su i oralna štrcaljka za doziranje, građuirana u kilograme, te građuirana plastična čaša za pripremu suspenzije.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pažnja:

- u pakiranju se nalazi i plastična građuirana čaša koja služi samo za mjerenje količine vode, potrebne za pripremu suspenzije.
- nakon pripreme suspenzije, plastičnu čašu treba baciti.
- građuirana plastična čaša nikada se ne smije koristiti za davanje lijeka djetetu.

Priprema suspenzije u ljekarni:

1. Snažno protresite bočicu da se prašak odvoji od dna bočice.
2. Zatvarač bočice uklonite tako što ćete ga pritisnuti prema dolje dok ga okrećete.
3. Uklonite zaštitnu foliju.
4. Napunite građuiranu plastičnu čašu s vodom, do oznake 27 ml.
5. Ulijte svu vodu iz plastične čaše u bočicu i snažno protresite prašak kako ne bi ostao na stijenkama bočice.
6. Ponovo napunite građuiranu plastičnu čašu s vodom, do oznake 27 ml.
7. Ulijte vodu iz plastične čaše u bočicu i snažno protresite bočicu dok ne postignete skoro bijelu do svijetlo žutu homogenu suspenziju karakterističnog mirisa banane.
8. Građuiranu plastičnu čašu bacite.

Pažljivo zatvorite bočicu nakon svake uporabe!

Prije svake uporabe potrebno je dobro protresti bočicu!

Pripremljenu suspenziju čuvati u hladnjaku (2–8°C), najviše 10 dana!

Pripremljena suspenzija dozira se specijalnom oralnom štrcaljkom za doziranje, graduiranom u kilogramima (od 5 do 25 kg). Svaka mjerna linija između oznaka za 5 i 25 kg odgovara 1 kg tjelesne težine ili 0,5 ml pripremljene suspenzije, što odgovara 4 mg cefpodoksima. Ukupni volumen štrcaljke je 12,5 ml, što odgovara količini od 100 mg cefpodoksima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-795539485

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. lipnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. studenoga 2024.