

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

REXOCEF 100 mg filmom obložene tablete  
REXOCEF 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Rexocef 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg cefpodoksima u obliku cefpodoksiproksetila. Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 9 mg laktoze hidrata.

#### Rexocef 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg cefpodoksima u obliku cefpodoksiproksetila. Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 18 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\*Filmom obložena tableta

#### Rexocef 100 mg filmom obložene tablete

Bijele do svijetlo krem, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „100“ otisnutom na jednoj strani i ravnom drugom stranom. Promjer svake tablete iznosi 8,5 mm.

#### Rexocef 200 mg filmom obložene tablete

Bijele do svijetlo krem, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „200“ otisnutom na jednoj strani i ravnom drugom stranom. Promjer svake tablete iznosi 11 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Rexocef filmom obložene tablete indicirane su u liječenju sljedećih infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima na cefpodoksim (vidjeti dio 5.1) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina:

- infekcije uha, nosa i grla: tonzilitis, faringitis sinusitis;
- infekcije donjih dišnih puteva: akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (AECB, engl. *Acute exacerbation of chronic bronchitis*) i bakterijske pneumonije;
- infekcije mokraćnih puteva: akutni nekomplikirani pijelonefritis, akutni nekomplikirani cistitis u žena, akutni nekomplikirani gonokokni uretritis u muškaraca i cervicitis u žena;
- infekcije kože i mekih tkiva.

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

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Za odrasle i adolescente starije od 12 godina, ovisno o vrsti infekcije, preporučeno je doziranje navedeno u Tablici 1.

Uobičajenu pojedinačnu dozu Rexocefa potrebno je uzimati u intervalima od 12 sati. Iznimka su bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti informacije niže u tekstu).

Za liječenje gonokoknog uretritisa/cervicitisa, neovisno o oštećenju funkcije bubrega, preporučuje se jednokratna doza od 2 tablete cefpodoksima od 100 mg ili jedna tableta od 200 mg. Uspjeh liječenja potrebno je mikrobiološki provjeriti 3-4 dana nakon završetka liječenja.

Tablica 1

Vrsta infekcije	Doziranje u intervalima od 12 sati	Dnevna doza
Tonzilitis i faringitis	100 mg dva puta dnevno	200 mg
Sinusitis	200 mg dva puta dnevno	400 mg
Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa	200 mg dva puta dnevno	400 mg
Bakterijska pneumonija	200 mg dva puta dnevno	400 mg
Akutni nekomplikirani pijelonefritis	200 mg dva puta dnevno	400 mg
Akutni nekomplikirani cistitis u žena	100 mg dva puta dnevno	200 mg
Akutni nekomplikirani gonokokni uretritis u muškaraca i cervicitis u žena *	200 mg potrebno je uzeti kao jednokratnu dozu	200 mg
Infekcije kože i mekih tkiva	200 mg dva puta dnevno	400 mg

\* Uspješnost liječenja akutnog nekomplikiranog gonokoknog uretritisa u muškaraca i cervicitisa u žena potrebno je mikrobiološki provjeriti 3-4 dana nakon završetka liječenja.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze cefpodoksima ako klirens kreatinina prelazi 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ispod ove vrijednosti, produljuje se poluvijek eliminacije i povećavaju maksimalne koncentracije u plazmi pa je potrebna odgovarajuća prilagodba doze.

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
40 – 10	Pojedinačna doza <sup>1</sup> svaka 24 sata (odnosno polovica uobičajene doze za odrasle).
< 10	Pojedinačna doza <sup>1</sup> svakih 48 sati (odnosno četvrtina uobičajene doze za odrasle).
Bolesnici na hemodijalizi	Pojedinačna doza <sup>1</sup> primijenjena nakon svake dijalize.

<sup>1</sup>Pojedinačna doza iznosi 100 mg ili 200 mg, ovisno o vrsti infekcije.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije jetre.

#### Starije osobe

Nije potrebna prilagođavanje doze u starijih osoba s normalnom funkcijom bubrega.

#### Trajanje liječenja

Uobičajeno trajanje liječenja iznosi 5 – 10 dana, isključujući liječenje akutnog nekomplikiranog gonokoknog uretritisa u muškaraca/cervicitisa u žena (jednokratna doza).

Kada se cefpodoksim primjenjuje za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*, u tom slučaju 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. Rexocef tablete treba progutati cijele, s dovoljnom količinom tekućine (npr. s čašom vode).

Tablete 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.

### **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 cefpodoksimom.

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 cefpodoksimom i razmotriti zamjensku terapiju.

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

#### Bolesnici 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 filmom obložene tablete sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, 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 filmom obloženih tableta u preporučenim dozama.

#### **Antacidi i H<sub>2</sub> 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 %

H<sub>2</sub> 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 umanjnjen.

#### **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 (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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 (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>			
Superinfekcije neosjetljivim			

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)
mikroorganizmima, npr. gljivica – <i>Candida</i> (vidjeti dio 4.4)			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			
	Trombocitoza (u većini slučajeva ova promjena je reverzibilna i povlači se nakon prekida terapije)	Agranulocitoza, hemolitička anemija, eozinofilija, limfocitoza, anemija, leukopenija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			
		Reakcije preosjetljivosti različitog stupnja težine kao što su angioedem, bronhospazam pa do životno ugrožavajućeg šoka (vidjeti dio 4.4)	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			
Anoreksija			
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			
	Glavobolja, parestezija i omaglica		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			
	Tinitus		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija ili dijareja		Pseudomembranozni enterokolitis (vidjeti dio 4.4)  Akutni pankreatitis	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			
	Povišene koncentracije jetrenih enzima (transaminaza, alkalne fosfataze) i/ili bilirubina kao posljedica oštećenja	Akutni hepatitis	

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)
	jetre (npr. kolestatsko).		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
	Kožne lezije sa svrbežom ili bez njega (eritem, egzantem, urtikarija, purpura) Svrbež	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			
		Povišene serumske koncentracije ureje i kreatinina  Akutna bubrežna insuficijencija	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
	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.

Cefpodoksiproksetil, 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, cefpodoksip 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 cefpodoksip može biti uzrokovana jednim ili više od sljedećih mehanizama:

- hidroliza beta-laktamazama: cefpodoksip 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 cefpodoksip, postoji mogućnost za bakterijsku mutaciju te ekspresiju beta-laktamaze tipa AmpC;
- smanjeni afinitet proteina koji vežu penicilin (PBP) za cefpodoksip: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka temelji se na modifikaciji PBP-a nakon mutacije. Međutim, otpornost prema stafilokoku rezistentnom na meticilin (oksacilin), pripisuje se istodobnom stvaranju dodatnih PBP-a sa smanjenim afinitetom za cefpodoksip;
- smanjeno prodiranje cefpodoksima kroz staničnu stijenku Gram-negativnih bakterija, što smanjuje pristup cefpodoksipu do proteina koji vežu penicilin;
- prisutnost efluksnih pumpi koje aktivno izbacuju cefpodoksip 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 cefpodoksip:

Patogen	Osjetljivost (mg/l)	Rezistencija (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 <sup>1)</sup>	> 1 <sup>1)</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C i G) <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>
<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 cefoksitin. Meticilin (cefoksitin) - rezistentni stafilokoki 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*<sup>o</sup>

*Proteus mirabilis*<sup>\*</sup>

#### **Vrste kod kojih se može javiti rezistencija**

##### Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

*Staphylococcus aureus*<sup>\$3</sup>

*Staphylococcus epidermidis*<sup>\$+</sup>

*Staphylococcus haemolyticus*<sup>\$+</sup>

*Staphylococcus hominis*<sup>\$+</sup>

*Staphylococcus saprophyticus*<sup>\$</sup>

*Streptococcus pneumoniae* (penicilin-umijereno osjetljiv)

##### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Citrobacter freundii*<sup>\$</sup>

*Enterobacter cloacae*<sup>\$</sup>

*Escherichia coli*<sup>°&3</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>°</sup>

*Serratia marcescens*<sup>\$</sup>

#### **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.*

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

<sup>s</sup> Prirodna osjetljivost većine izolata nalazi se u rasponu umjerene osjetljivosti.

<sup>+</sup> U najmanje jednoj regiji stopa rezistencije je iznad 50%.

<sup>%</sup> Sojevi koji stvaraju beta-laktamaze širokog spektra (ESBL sojevi) su uvijek rezistentni.

<sup>&</sup> U izolatima bolesnika s nekompliranim cistitisom stopa rezistentnosti je <10%, inače je ≥10%.

<sup>3</sup> U ambulantnim uvjetima stopa rezistencije je <10%.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Cefpodoksimproksetil je prolijek cefpodoksima.

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, cefpodoksimproksetil se apsorbira iz probavnog sustava i brzo hidrolizira u crijevnoj mukozu 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),  $C_{max}$  se postiže 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**

*Jezgra tablete*

laktoza hidrat

magnezijev stearat

karmelozakalcij  
nisko supstituirana hidroksipropilceluloza  
natrijev laurilsulfat

*Film-ovojnica*

Boja Opadry white 03A28718:

hipromeloza 2910/6 cp  
titanijev dioksid (E171)  
talk

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 (1x10) filmom obloženih tableta u perforiranom Al/Al blisteru, djeljivom na jedinične doze, u kutiji.  
20 (2x10) filmom obloženih tableta u perforiranom Al/Al blisteru, djeljivom na jedinične doze, u kutiji

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Rexocef 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-455090120  
Rexocef 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-638168920

## **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.