

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- ЦЕФИКСИМ ЛЕК® 400 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ЦЕФИКСИМ ЛЕК® 400 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 447,6 mg цефиксим трихидрат што одговара на 400 mg цефиксим.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Овални, бели до светло жолти таблети со разделна линија од двете страни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Цефиксим е погоден за перорален третман на следните акутни и хронични бактериски инфекции од различна тежина предизвикани од бактерии осетливи на цефиксим:

- Инфекции на долните респираторни патишта
- ENT инфекции (пр. отитис медиа, синуситис, тонзилофарингитис, фарингитис, ларингитис)
- Инфекции на уринарниот тракт вклучувајќи гонококен уретритис.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Перорална употреба

Таблетите треба да се проголтаат со доволна количина на течност и може да се земаат пред или за време на јадење.

Возрасни и адолесценти постари од 12 години

400 mg на ден, администрирани како еднократна дневна доза или 2 x 200 mg цефиксим во интервал од 12 часа

За гонореа најчесто е доволна еднократна администрација на цефиксим во доза од 400 mg.



За деца под 12 години и пациенти со потешкотии во голтањето на таблети, препорачливи се течните формулации, како што е Цефиксим Лек 100 mg/5 ml гранули за перорална суспензија.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Кај пациентите со значајно нарушена бубрежна функција дозата мора да се намали. За возрасни и адолесценти со клиренс на креатинин $< 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ препорачливо е прилагодување на дозата со користење на еднократна администрација на цефиксим во доза од 200 mg/ден.

За деца под 12 години со клиренс на креатинин $< 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ се препорачува употреба на цефиксим во доза од 4 mg/kg/t.t. еднаш на ден.

Хемодијализа

Со хемодијализа или перитонеална дијализа не се елиминираат значајни количини на лекот од телото.

Времетраење на третманот

Времетраењето на третманот зависи од видот на инфекцијата. Генерално, времетраењето на третманот со антибиотици изнесува 7-10 дена.

За стрептококни инфекции минималното потребно времетраење на третманот изнесува 10 дена со цел да се избегнат секундарни заболувања.

За некомплицирани инфекции на долните уринарни патишта кај жени доволен е третман од 1-3 дена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Цефиксим е контраиндициран во случај на преосетливост на цефиксим, кон било кој друг цефалоспорински антибиотик или позната непосредна и тешка хиперсензитивна реакција кон пеницилини или кон било кој бета-лактамски антибиотик, или преосетливост кон било кој ексципиент во лекот.

За вкрстените алергиски реакции видете дел 4.4.

Цефиксим е контраиндициран кај предвремено родени и во термин родени новороденчиња (0-27 дена).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Посебна претпазливост е потребна кај пациенти кои имале било каква алергиска реакција кон пеницилини или други бета-лактамски антибиотици бидејќи може да се јават вкрстени реакции на преосетливост (за контраиндикациите поради познати хиперсензитивни реакции види дел 4.3).

Во колку се јави било каква алергиска реакција кон цефиксим (види дел 4.8), третманот со цефиксим мора веднаш да се прекине и треба да се спроведат адекватни ургентни мерки.

Посебна претпазливост е потребна кај пациенти со алергиска дијатеза или астма кога се употребуваат на бета-лактамски антибиотици, бидејќи хиперсензитивните реакции кај овие пациенти се почести.



Посебна претпазливост исто така е потребна и кога цефиксим се користи кај пациенти со тешки нарушувања на бубрежната функција (клиренс на креатинин $< 10 \text{ ml/min.1.73m}^2$).

Нифедипин (блокатор на калциумовите канали) може да ја зголеми биорасположивоста на цефиксим до 70%.

Псеудомембранозен колитис е регистриран при употреба на широко спектрални антибиотици, а неговата тежина може да варира во ранг од блага до витално загрозувачка (види дел 4.8). Поради тоа, мора да се има ова во предвид при поставувањето на дијагнозата кај пациентите кај кои ќе се развие сериозна дијареа во текот и после употребата на антибиотици. Во случај на псеудомембранозен колитис употребата на цефиксим треба да се прекине и веднаш да се спроведат адекватни мерки. Контраиндицирана е употребата на лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

При долготрајна употреба на цефиксим во повисоки дози потребно е следење на функцијата на бубрезите, црниот дроб и бројот на крвните клетки.

Како и при било која друга долготрајна антибиотска терапија, пациентот треба да се следи за зголемен раст на не-осетливи бактерии и фунги.

Бубрежната функција треба посебно внимателно да се мониторира при комбинирана терапија со цефиксим и аминогликозидни антибиотици, полимиксин Б, колистин или високи дози на диуретици на хенлеовата петелка (пр. фуросемид), поради можноста од додатно нарушување на бубрежната функција.

Третманот со цефиксим треба да се избегнува кај пациенти со тешки гастроинтестинални нарушувања, бидејќи не може да се гарантира доволна апсорпција на лекот. (Во такви случаи се препорачува адекватна парентерална антибиотска терапија).

Забелешка: потврдени стафилокони инфекции не треба да се третираат со цефиксим бидејќи стафилококите се резистентни.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Истовремена употреба со:

Потенцијално нефротоксични супстанции (како што се аминогликозидните антибиотици, колистин, полимиксин и виомицин) и диуретици со јако дејство (пр. етакринска киселина или фуросемид) доведува до зголемување на ризикот од оштетување на бубрежната функција;

Нифедипин, блокатор на калциумовите канали, може да ја зголеми биорасположивоста на цефиксим за 70%.

Администрацијата на цефиксим може да ја намли ефикасноста на оралните контрацептиви. Поради тоа, препорачливо е да се направи замена со не-хормонски контрацептивни мерки.



Регистрирани се изолирани случаи на продолжување на протромбинското време со или без крварења кај пациенти кои земале истовремено цефиксим и кумарински антикоагуланси. Во таков случај треба да се следат коагулационите параметри.

Други форми на интеракции

Тестовите за одредување на шеќер во мокрачата кои користат редукциони методи може да покажат лажно позитивна реакција. Меѓутоа, тоа не се јавува при користење на ензимски методи.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Иако анималните експериментални студии со цефиксим не покажале знаци за тератогено дејство, општите медицински ставови сугерираат дека односот ризик/корист од администрацијата на цефиксим во првите три месеци од бременоста е високо критичен.

Цефиксим ја поминува плацентарната бариера. Концентрациите во умбиликалната крв изнесувале 1/6 до 1/2 од серумските концентрации кај мајката.

Доење

Не се детектирани концентрации на цефиксим во мајчиното млеко. Меѓутоа, додека не се стекнат додатни клинички искуства, цефиксим не треба да се дава кај жени кои дојат или додека се на терапија со цефиксим треба да користат пумпа за измолзување и отстранување на млекото.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Цефиксим нема или има само незначајни ефекти врз способноста за возење или ракување со машини. Меѓутоа, цефиксим може да предизвика несакани ефекти како што се главоболка или замаеност. Во колку пациентот почувствува вакви симптоми не треба да вози или да ракува со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Систем Орган Класа	Чести ≥1/100 до <1/10	Помалку чести ≥1/1000 до <1/100	Ретки ≥1/10000 до <1/1000	Многу ретки <1/10000
Инфекции и инфестации			Како и со другите антибиотици, продолжената употреба може да доведе до секундарни суперинфекции предизвикани од резистентни бактерии или фунги	
Нарушувања во крвта и лимфниот систем			Еозинофилија	Промена во крвната слика слично на леукемија, агранулоцитоза



				панцитопенија или тромбоцитопенија. Овие реакции исчезнуваат по прекинување на терапијата, нарушувања во коагулацијата на крвта, хемолитичка анемија
Нарушувања во имунолошкиот систем ¹			Хипесензитивни реакции од сите степен, пример треска, анафилактичен шок се регистрирани по орално земање на цефиксим иако поретко отколку по интравенска или интрамускулна администрација (види дел 4.3 и 4.4)	
Нарушувања во нервниот систем ²		Главоболка	Замаеност	Транзиторна хиперактивност
Гастро- интестинални нарушувања ³	Мека столица и дијареа	Нарушувања во форма на стомачни болки, дигестивни нарушувања, мачнина, повраќање	Губиток на апетит, флатуленција	Случаи на пseudомембранозен колитис (види дел 4.4).
Хепато- билијарни нарушувања		Реверзибилно зголемување на хепаталните ензими (алкална фосфатаза) во серум		Хепатитис и холестатска жолтица
Кожни и поткожно ткивни нарушувања		Кожен раш (еритем, егзантем)	Пруритус и инфламација на мукозните мембрани	Ексудативен мултиформен еритем, Lyell синдром и Stevens- Johnson синдром ⁴
Ренални и уринарни нарушувања			Регистрирано е транзиторно зголемување на серумската концентрација на уреа	Зголемени концентрации на креатинин во серум, интерстицијален нефритис

¹Тешките акутни хиперсензитивни реакции може да се манифестираат како:
Фацијален едем, отечен јазик, отекување на ларингот со стеснување на дишните патишта,
забрзана срцева работа, површно и забрзано дишење (респираторен дистрес), намален крвен
притисок што може да доведе до витално загрозувачки шок. Сите овие појави налагаат
ургентен медицински третман.

²Како и другите цефалоспорини, може да има зголемена тенденција за појава на конвулзивни
напади.

³



За овие несакани дејства постои тенденција да се зголемува нивната фреквенција во колку дневната доза се зема наеднаш.

⁴Lyell синдромот и Stevens-Johnson синдромот може да резултираат со витално загрозувачка состојба

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

- Симптоми на интоксикација
Интоксикација во нејзина вистинска форма не е позната
- Третман на интоксикација
Третманот се состои од симптоматски мерки. Со хемодијализа или перитонеална дијализа не се елиминира значајна количина од лекот. Специфичен антидот не постои.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Општи карактеристики

Цефиксим е перорален антибиотик кој по својата структура, бактериски спектар и бета-лактамазната стабилност е сличен на третата генерација на парентерални цефалоспорини од типот на цефотаксим

Фармакотерапевтска група: цефалоспорин од трета генерација

АТС код: J01DD08

Механизам на дејство

Цефиксим манифестира бактерицидна активност како према Грам-позитивните, така и према Грам-негативните бактерии и има високо ниво на стабилност во однос на повеќето клинички значајни бета-лактамази. Цефиксим делува преку инхибиција на синтезата на бактерискиот клеточен ѕид преку блокирање на пеницилин-сврзните протеини (PBPs). Антибактерискиот спектар на цефиксим главно зависи од временскиот период, во кој неговото ниво е над минималната инхибиторна концентрација (MIC).

Механизам на резистентност

- Инактивација на бета-лактамази: Цефиксим може да биде хидролизиран од некои бета-лактамази, посебно преку зголемување на ширината на спектарот на бета лактамазите (ESBL) пр. *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae* или преку конститутивна експресија на AmpC-тип на бета лактамази на пр. *Enterobacter cloacae*. Употребата на цефиксим за инфекции предизвикани од бактерии со индуцибилен AmpC-тип на бета лактамаза и *In vitro* осетливост на цефиксим, може да предизвика ризик од бактериска мутација, што последователно има експресија на AmpC-типот на бета лактамазата,
- Намалување на афинитетот на PBPs кон цефиксим: стекнатата резистентност на пнеумококите или други стрептококни соеви се базира на модификацијата на PBPs по мутација.



- Намалена пенетрација на цефиксим преку клеточниот ѕид кај грам негативните бактерии што резултира со недоволна блокада на PBPs.
- Активен транспорт на цефиксим надвор од клеточниот ѕид преку ефлуксната пумпа.

Постои парцијална или комплетна вкрстена резистентност помеѓу цефиксим и другите цефалоспорини и пеницилини.

Пресечни точки

Според Европскиот Комитет за Испитување на Антимикробната Осетливост (EUCAST) клиничките MIC пресечни точки за цефиксим се:

- Enterobacteriaceae: осетливост ≤ 1.0 , резистентност > 1.0
- Haemophilus influenzae: осетливост ≤ 0.12 , резистентност > 0.12
- Moraxella catarrhalis: осетливост ≤ 0.5 , резистентност > 1.0
- Neisseria gonorrhoeae: осетливост ≤ 0.12 , резистентност > 1.12

Цефалоспоринските пресечни точки за Enterobacteriaceae детектираат намалена осетливост посредувана преку најголемиот дел клинички значајни бета-лактамази во Enterobacteriaceae. Повремено кај ESBL-продуцирачките соеви се регистрира осетливост. Во цел на контрола на инфекциите, епидемиологијата и контролата, лабораториите може да треба да користат специфични тестови на скрининг за потврда на ESBL-продукција.

Осетливост

Преваленцата на резистентност може да варира географски и временски за селектирани специеси, поради што пожелно е да се имаат на располагање локални информации за резистентноста, посебно кога се третираат тешки инфекции. По потреба, треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентност е толкава што користи од употребата на лекот кај некои инфекции е доведена во прашање.

Обично осетливи специеси

Грам-позитивни аероби

Streptococcus pyogenes

Грам-негативни аероби

Escherichia coli *

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae *

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis *

Специеси чија стекната резистентност може да биде проблем

Грам-позитивни аероби

Streptococcus pneumoniae

Грам-негативни аероби

Citrobacter freundii °

Enterobacter cloacae °

Morganella morganii °

Serratia marcescens °^

Инхерентно резистентни организми

Грам-позитивни аероби



концентрации биле покасно постигнати отколку во серумот.

По орална доза на 200 до 400 mg, 10-20% од супстанцијата се екскретира како непроменета преку урината во рамките на 24 часа; ова е еквивалентно на 50-55% од ресорбираната количина на супстанција.

Администрација само на еднократна доза до 400 mg цефиксим резултира со уринарни концентрации кои ги надминуваат МНК за релевантните бактерии во тек на 24 часа. Високи концентрации се постигнуваат во жолчката.

Детерминираниите концентрации во следните ткива и течности изнесувале: тонзили 5 часа по администрацијата на 4 mg/kg/t.t. (десно просечно 0.74 mcg/g, лево просечно 0.53 mcg/g); белодробно ткиво 7.8 часа по администрацијата на 200 mg просечно 0.99 mcg/g, 8 часа по администрацијата на 400 mg 1.76 mcg/g; отореа 2 до 3 часа по администрацијата н два пати на ден по 100 mg во тек на повеќе дена >1 mcg/ml; назални синусни мукозни мембрани 2 до 3 часа по администрацијата на 200 mg 1.2-1.4 mcg/g; sputum по 100 mg 0.02 до 0.05 mcg/ml.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Акутната токсичност на цефиксим е ниска. По парентерална администрација LD-50 вредностите изнесувале помеѓу 3.5 и 10 g/t.t., а по орална администрација максималната доза од 10 g/t.t. генерално добро се поднесувала.

Испитувањата на токсичноста по повеќекратна администрација покажале супстанција-зависни ефекти во гастроинтестиналниот систем и во бубрезите. Цефиксим, како и другите цефалоспорини се класифицира како потенцијално нефротоксичен.

Во испитувањата спроведени кај 3-недели стари кучиња, дневната орална администрација на 400 mg/kg/t.t./ден цефиксим во тек на 5 недели предизвикала во некои случаи некроза на тубуларниот епител на бубрезите. Детерминираната не-токсична доза во оваа студија изнесувала 100 mg/kg/t.t./ден, што е еквивалентно на приближно 15 пати од терапевската доза. Кај возрасните кучиња хистолошките знаци на нефротоксичност биле регистрирани по 14 дена i.v. администрација на 1 g/kg/t.t./ден цефиксим (регенерација на реналните тубули по претходна некроза).

Кај стаорци, администрацијата на 1 g/kg/t.t./ден во тек на една година предизвикала хронична нефропатија со зголемена ренална тежина и протеинурија. Единствен друг регистриран наод бил зголемување на цекумот што е типично за антибиотиците.

Кај зајаци, цефиксим манифестирал токсично дејство дури и во ниски дози. Тоа било примарно поврзано со оштетувања со специес-специфичната грам позитивна интестинална флора.

За стаорци и зајаци, детерминираната гранична доза изнесувала приближно 500 mg/kg/t.t./ден за токсичните дејства на проксималните ренални тубули по



еден или по само неколку парентерални апликации. Со ефективна доза од 12 g/kg/t.t./ден терапевтскиот спектар е широк.

Студиите спроведени кај три анимални специеси (стаорец, глушец и зајак) не покажале тератогени карактеристики на цефиксим. Кај стаорци не е регистрирано влијание врз перинаталниот или постнаталниот развој и фертилитет.

Цефиксим ја поминува плацентарната бариера. Концентрациите во умбиликалната крв изнесувале 1/6-1/2 од мајчините серумски концентрации. Не се детектирани концентрации на цефиксим во мајчиното млеко.

Само лимитирани податоци се достапни за употреба во текот на бременоста и периодот на лактација.

Во повеќе *in-vitro* и *in-vivo* тестови цефиксим не покажал мутаген потенцијал. Поради тоа, мутагеното дејство на цефиксим кај луѓе може да се исклучи.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Натриум лаурил сулфат
Калциум хидроген фосфат (безводен)
Микрокристална целулоза (E468)
Кроскармелоза натрим (E468)
Магнезиум стеарат (E470B)
Хипромелоза
Макрогол 400
Талк
Титаниум диоксид (E171)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

24 месеци од датумот на производство
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25°C.
Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

7 филм-обложени таблети во блистер пакување (PVC/PVDC)/кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА



/

7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**
Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р. Македонија
8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Септември 2011 година

