



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Cefexin® 400 mg филм-обложени таблети / Цефексин 400 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 400 mg цефиксим во облик на цефиксим трихидрат.

За комплетната листа на помошните супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Бели до речиси бели филм-обложени таблети, со модифициран правоаголен облик и со делумна разделна линија на двете страни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Цефиксим е индициран за лекување на инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на цефиксим, и тоа:

- акутни инфекции на горните и долните респираторни патишта, вклучувајќи фарингитис, тонзилитис, акутна егзацербација на хроничен бронхитис, пневмонија, акутен и хроничен синуситис;
- акутно воспаление на средното уво;
- инфекции на уринарниот систем;
- некомплицирани гонореја (цервикална / уретрална);
- други инфекции.

Во текот на лекувањето со цефиксим треба да се земат во предвид официјалните упатства за лекување со антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Присуството на храна не влијае значително на апсорпцијата на цефиксим. Таблетите треба да се земаат со доволна количина на течности.

Возрасни и деца постари од 12 години

Вообичаената доза за возрасни и деца постари од 12 години е 400 mg на ден во зависност од тежината на инфекцијата, и се дава како поединечна орална доза (погледнете го дел 4.4 и 5.1).

За жени, за лекување на дистални уринарни инфекции се препорачува поединечна доза од 400 mg или 3-дневна терапија.

За терапија на некомплицирани цервикални/уретрални гонококни инфекции се препорачува поединечна доза од 400 mg.



Вообичаено траење на терапијата е 7-14 дена, во зависност од тежината на инфекцијата.

Стрептококните инфекции потребно е да се лекуваат најмалку 10 дена.

Деца

На деца на кои им е потребно лекување со цефиксим, им се дава прашок за перорален раствор.

Постари лица:

Постарите пациенти може да употребуваат исти дози како препорачаните за возрасни. Потребно е да се утврди реналната функција и да се прилагоди дозирањето во случај на тешка бубрежна инсуфициенција (погледнете во делот "Дозирање при бубрежна инсуфициенција").

Дозирање при бубрежна инсуфициенција

Цефиксим може да се користи и при намалена бубрежна функција. Вообичаената доза како и вообичаениот распоред на дозирање може да се применуваат кај пациенти со клиренс на креатинин од 20 ml/min или повисок. Кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 20 ml/min се препорачува да не се надминува дозата од 200 mg еднаш на ден.

Дозите и распоредот на земање на лекот кај пациентите кои се на амбулантна перитонеална дијализа или хемодијализа треба да ги следат препораките кои се исти како и кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 20 ml/min.

Има ограничени податоци за употреба на цефиксим кај деца и адолесценти при бубрежна инсуфициенција. Поради тоа примената на цефиксим кај овие групи на пациенти не се препорачува.

4.3 Контраиндикации

Цефиксимот е контраиндициран кај пациенти преосетливи на цефексим, цефалоспорински антибиотици, како и на било која од помошните состојки на лекот.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Цефиксимот треба претпазливо да се користи кај пациенти со позната преосетливост на пеницилински антибиотици или други бета-лактамски антибиотици. Постојат податоци за делумна вкрстена преосетливост помеѓу пеницилин и цефалоспорици (5-10% од случаите). Исто така е потребно претпазливост при примена на други лекови или во случај на други алергиски реакции. Доколку се појави алергиска реакција треба да прекине со земање на лекот и во зависност од потребата, да се превземат сите неопходни мерки, вклучително и анти-шок терапија.

Цефиксимот треба претпазливо да се користи кај пациенти со значително оштетена функција на бубрезите. Во случај на сериозни оштетувања на бубрезите потребно е да се прилагоди дозата на цефиксим (погледнете во делот "Дозирање при оштетувања на бубрезите").

Потребно е да се следи бубрежната функција при лекувањето со цефиксим во комбинација со аминогликозиди, полимиксин Б, колистин, или високи дози на диуретици на Хенлеовата петелка („loop“ диуретици, како што е фуросемид),

бидејќи постои можност од дополнителни оштетувања на бубрезите (погледнете во дел 4.5.), особено кај пациенти кои веќе имаат намалена функција на бубрезите.

Има ограничени податоци за употребата на цефиксим кај деца и адолесценти со оштетена бубрежна функција. Затоа, употребата на цефиксим во оваа група на пациенти не се препорачува.

Третманот со цефиксим во препорачаните дози (400 mg) може да влијае на нормалната цревна микрофлора и може да резултира со прекумерен раст на клостридии. Тестовите покажуваат дека токсинот произведен од страна на *Clostridium difficile* е главната причина за појава на дијареа поврзана со употребата на антибиотици.

Псевдомембранозен колитис е поврзан со употребата на антибиотици со широк спектар на делување (вклучувајќи макролиди, полусинтетски пеницилини, линкозамиди и цефалоспорици), па затоа е важно да се разгледа дијагнозата кај пациенти кај кои се појавила дијареа поврзана со употребата на антибиотик. Симптомите од псевдомембранозен колитис може да се случат за време или после антибиотска терапија.

Лекувањето на псевдомембранозен колитис треба да вклучува сигмоидоскопија, соодветни бактериолошки тестови, надоместување на течностите, електролити и протеини. Доколку не дојде до подобрување на колитисот по прекинот на употребата на лекот, или во случај на изразени симптоми, за лекување на псевдомембранозен колитис поврзан со употребата на антибиотици и индуцираниот *C. difficile* токсин, лек на избор е ванкомицин кој се администрира перорално. Неопходно е да се исклучат други причини за колитис. Контраиндицирани се лекови кои ја инхибираат перисталтиката на цревата (погледнете дел 4.8).

Влијание врз резултатите од лабораториските испитувања

Лажно-позитивна реакција на гликоза во урината може да се случи со некои тестови (Benedictov или Fehlingov раствор, бакар сулфат таблети), но не и со тестовите базирани на ензимски реакции на гликоза-оксидаза.

Лажно-позитивен директен Coombs тест е забележан за време на третманот со цефалоспорински антибиотици. Особено е важно да се направи разлика дали позитивен Coombs тест е резултат на земање на лекот.

Употребата на цефиксим може да предизвика благи и реверзибилни промени во испитувањата на функцијата на црниот дроб и бубрезите, како и промени во крвна слика (тромбоцитопенија, леукопенија и еозинофилија). Кај пациенти кои се на хемодијализа, дозата на цефиксим треба да биде соодветно прилагодена (погледнете во делот дел 4.2).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Истовремена администрација на потенцијално нефротоксични агенси (како што се аминокликозиди, колистин, полимиксин и виомицин) и силни диуретици (како што е пример фуросемид или етакринатна киселина) се зголемува ризикот од оштетување на бубрезите (погледнете дел 4.4).

Блокаторот на калциумовите канали, нифедипин, може да ја зголеми биорасположивоста на цефиксим до 70%.

Како и со другите цефалоспорици, пролонгирање на протромбинското време било забележано кај неколку пациенти. Затоа, потребна е претпазливост кај пациенти кои примаат антикоагулантна терапија.

Цефиксим може да ја намали ефикасноста на оралните контрацептиви, па затоа се препорачува примена на дополнителни не хормонски мерки на заштита од несакана бременост.

Докажано е дека истовремена употреба на пробенецид (во доза од 1 g) и цефиксим, резултатира во 25% намалување на клиренсот на цефиксим.

Во текот на примената на цефиксим може да се појави лажно-позитивна реакција на кетони во урината (направено со нитропрусид метод).

4.6. Бременост и лактација

Бременост:

Нема доволно податоци за примена на цефиксим кај бремени жени. Цефиксим доаѓа до ембрионот / фетусот минувајќи низ плацентата. Податоците од анималните студии не укажуваат на несакани ефекти на репродукцијата (погледнете дел 5.3.).

Како мерка на претпазливост, цефиксим може да се користи во текот на бременоста само по внимателно согледување на односот ризик и корист, особено во првото тримесечје.

Доење:

Не е докажано излучување на цефиксим во мајчиното млеко кај жени кои дојат. Анималните студии покажале дека цефиксим се излучува во мајчиното млеко. Одлуката за тоа дали ќе биде прекинато лекувањето со цефиксим и ќе се продолжи со доење или ќе се прекине доењето а продолжи лекувањето со цефиксим треба да се донесе земајќи ја во предвид користа на лекувањето на мајката и користа од доењето за детето.

Сепак, како мерка на претпазливост треба да престане доењето ако се употребува цефиксим.

4.7. Влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини

Цефиксимот не влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини, меѓутоа може да се појават несакани дејства (погледнете во делот 4.8) кои може да влијаат врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Цефиксимот генерално добро се поднесува. Најголем дел од несаканите дејства забележани во клиничките студии се благи и од минлив карактер. Пријавени несакани дејства се класифицираат според подолу опишаните категориите според органски системи и зачестеноста. Зачестеноста е дефинирана на следниов начин: многу чести (≥ 10), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1 / 1000$) и многу ретки се (< 10000), вклучително и изолирани случаи.

Инфекции и инфестации

Ретки: бактериски и габични суперинфекции.

Многу ретки: колитис поврзан со антибиотикот

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Ретки: еозинофилија.



Многу ретки: леукопенија, агранулоцитоза, панцитопенија, тромбоцитопенија, хемолитична анемија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: преосетливост.

Многу ретки: анафилактички шок, серумска болест.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Ретки: анорексија.

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: главоболка.

Ретки: вртоглавица.

Многу ретки: психомоторна хиперактивност.

Нарушувања на дигестивниот систем

Чести: дијареја.

Помалку чести: болки во stomакот, мачнина и повраќање

Ретки: надуеност.

Нарушувања на црниот дроб и жолчката

Многу ретки: хепатитис, холестатска жолтица.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: осип.

Ретки: ангионевротски едем, јадеж.

Многу ретки: *Stevens-Johnson*-ов синдром, токсична епидермална некролиза.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Многу ретки: интерстицијален нефритис

Општи нарушувања и реакција на местата на примена

Ретки: воспаление на слезницата, температура.

Испитувања

Помалку чести: покачени вредности на црнодробни ензими (трансаминази, алкална фосфатаза).

Ретки: покачена уреа во крвта.

Многу ретки: покачени нивоа на креатинин во крвта.

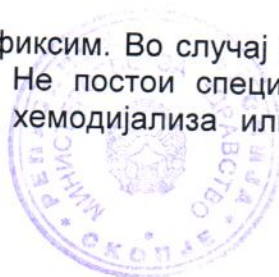
Опишана е поврзаност помеѓу употребата на цефалоспорински антибиотици и конвулзии, па затоа не може да се исклучи можноста и со цефиксинот.

4.9. Предозирање

Не постојат искуства за предозирање со цефиксим. Во случај на предозирање се препорачува испирање на желудникот. Не постои специфичен антидот. Цефиксимот не може да се отстрани со хемодијализа или перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група:

J01DD08 - Препарати за лекување на системски инфекции; Препарати за лекување на бактериски инфекции за системска употреба; Други бета-лактамски антимикробици; Цефалоспорици од III генерација.

Механизам на делување

Како и со другите цефалоспорици, антибактериската активност на цефиксим се базира на врзувањето на клеточниот ѕид на бактериите инхибирајќи ја на тој начин синтезата на клеточниот ѕид што резултира со пречки во синтезата на ѕидот, и доведува до нејзина лезија и смрт.

Во студиите на фармакокинетика и фармакодинамика опишано е време за постигнување на MIC (минимална инхибиторна концентрација) на цефиксим во организмот.

Механизам на резистентност

Бактериска резистентност на цефиксим може да се развие поради еден или повеќе од следниве механизми:

- Хидролиза на бета-лактамази со проширен спектар и / или хромозомски кодирани ензими што може да бидат индуцирани или супримираны во одредени типови на аеробни Грам-негативни микроорганизми.

- Намален афинитет на пеницилин врзувачките протеини за цефиксим

- Намалена непропустливост на надворешната мембрана со ограничен пристап на цефиксим пеницилин врзувачки протеини во одредени грам-негативни микроорганизми.

- Ефлукс пумпа (Засилена исфрлање на антибиотиците од клетките)

Една или повеќе од горенаведените механизми на бактериска резистентност можат да бидат присутни во поединечен ѕид на бактериите. Во зависност од присутните механизми на резистентност, бактериите може да имаат вкрстена-резистентност на неколку или на сите бета-лактамски и / или антибиотици од други групи.

Гранични вредности

Клинички, гранични вредности за MIC (минимални инхибиторни концентрации) се утврдени со EUCAST (мај 2009) и за цефиксим се;

Haemophilus influenzae: чувствителни $\leq 0,12$ mg/L, отпорни $> 0,12$ mg/L

M. catarrhalis: чувствителни $\leq 0,5$ mg/L, отпорни на $> 1,0$ mg/L

Neisseria gonorrhoeae: чувствителни $\leq 0,12$ mg/L, отпорни $> 0,12$ mg/L

Enterobacteriaceae: чувствителни $\leq 1,0$ mg/L, отпорни на $> 1,0$ mg/L (само во лекување на некомплицирани инфекции на уринарниот тракт). Гранични вредности за *Enterobacteriaceae* се детектира со намалена осетливост посредована со најчести клинички важни бета-лактамази во *Enterobacteriaceae*.

Повремено, бета-лактамази со проширен спектар на активност (ESBL) ќе се покажат како чувствителни. За целите на контрола и следење на инфекцијата и епидемиологијата, лабораторијата може да побара специфични тестови за да се провери и потврди присуството на бета-лактамаза со проширен спектар на делување (ESBL).

Чувствителност

Појавата на стекната отпорност може да варира со оглед на географската локација и времето и се пожелни локални информации за резистентноста,



особено кога станува збор за лекување на тешки инфекции. Треба да биде побарано совет од специјалист кога дејството на антибиотиците е дискутабилно барем кај некои видови на инфекции.

Чувствителни видови:

Грам-позитивни аероби:

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Грам-негативни аероби:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus vulgaris

Proteus mirabilis

Соеви кај кои може да се појави стекната резистенција

Грам негативни аероби

Streptococcus pneumoniae

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii \$

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae \$

Klebsiella pneumoniae %

Klebsiella oxytoca %

Morganella morganii %

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens \$

Escherichia coli % &

Отпорни соеви

Staphylococcus aureus+

Enterococcus spp.

Streptococcus pneumoniae (умерено резистентни и резистентни на пеницилин)

Klebsiella spp.

Legionella spp.

Pseudomonas spp.

Mycoplasma spp.

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

(\$) типови кои покажуваат природно умерена осетливост

(%) соеви кои создаваат ESBL и кои се секогаш резистентни

(&) стапка на резистенција <10% кај жени со некомплицирани циститис а во останатите случаи ≥10%



+ цефексим има слабо делување на стафилококи (без обзир на осетливост на метацилин)

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсолутната орална биорасположивост на цефиксимот е во опфатот од 22-54%. Присуството на храна не ја менува значително апсорпцијата, затоа примената на цефиксимот не е врзана со оброците. Резултатите добиени во *in vitro* студии покажале дека серумските или уринарните концентрации $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ може да се сметаат за соодветни за вообичаените патогени за кои цефиксимот е ефективен. Највисоките серумски концентрации по примена на препорачаните дози за возрасни или педијатриски дози се помеѓу 1,5 и 3 $\mu\text{g/ml}$. После повеќекратно дозирање не доаѓа до акумулација на цефиксимот или истата е многу мала.

Со примена на една таблета од 400 mg се постигнува просечна највисока концентрација од 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (1,3-7,7 $\mu\text{g/ml}$). Максимални серумски концентрации се постигнуваат во рок од 2-6 часа.

Дистрибуција

Врзувањето за протеините на плазмата е потврдено како во човечкиот серум така и во серумот на животинските модели. Цефиксимот главно се врзува за албуминската фракција, додека слободната фракција изнесува околу 30%. Врзувањето за протеините на плазма зависи од серумските концентрации на цефиксим само при многу високи концентрации, кои не се постигнуваат со примена на вообичаените дози.

In vitro студиите покажале дека цефексим во концентрација од 1 mg/L (или повисока) во серум или урина се доволно за повеќето патогени за кои се користи цефексим. Максималните концентрации при препорачаното дозирање кај возрасни и педијатриски пациенти се помеѓу 1,5 и 3 mg/L. По повеќекратно дозирање, цефексим се акумулира во мали количини, или воопшто не се акумулира.

Излачување

Цефиксимот главно се излачува непроменет во урината; се смета дека гломеруларната филтрација е основниот механизам на излачување. Не се изолирани метаболити на цефиксим во човечкиот серум или урина.

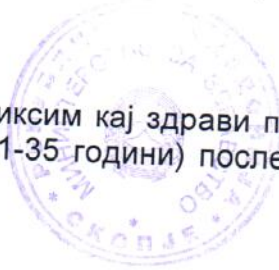
Полуживотот на цефиксим во плазмата кај здрави лица не зависи од дозирањето и изнесува 3,0-4,0 часа, но кај некои поединци бил продолжен и до 9 часа. Долготрајниот полуживот овозможува еднодневно дозирање.

Преминот на означениот ^{14}C цефиксим преку млекото на женките стаорци на младенчето е исклучително мал (околу 1,5% од содржината на цефиксим во телото на мајката). Не се достапни податоци за екскреција на цефиксим во мајчиното млеко кај луѓето.

Плацентарниот премин на означениот цефиксим бил многу мал кај бремени стаорци

Фармакокинетика кај постари лица

Споредувана е фармакокинетиката на цефиксим кај здрави постари лица (над 64-годишна возраст) и млади волонтери (11-35 години) после примена на 400



mg цефиксим еднаш дневно во тек на 5 дена. Средните вредности на C_{max} и AUC биле благо покачени кај постарите лица, што покажува дека не е потребно прилагодување на дозата кај лекот кај постари лица.

5.3. Неклинички податоци за безбедноста на лекот

Во токсиколошките испитувања не се забележани податоци кои укажуваат на некое досега непознато несакано дејство кај луѓето. Покрај тоа, *in vivo* и *in vitro* студиите не укажуваат на можноста за мутагеност. Долгорочни студии на канцерогеност не биле спроведени. Репродуктивни студии биле спроведени кај глувци и стаорци со дози на цефиксим и до 400 пати поголеми од човечките и не се најдени докази за нарушувања на плодноста или ризик за фетусот. Кај зајаци со дози до 4 пати повисоки од човечките, немало докази за тератоген ефект. Особено честа била појавата на абортус и смрт на мајката што е очекувана последица на познатата чувствителност на зајациите на промени во цревната микрофлора предизвикана од антибиотици.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на помошни супстанции:

микрокристална целулоза, прежелатинизиран скроб, колоиден безводен силициум диоксид, магнезиум стеарат, калциум хидрогенфосфат безводен, боја: *Opadry White*: хипромелоза; титан диоксид (E171); полетиленгликол.

6.2. Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

2 години.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25 °C.

6.5. Вид и содржината на внатрешното пакување (контејнер)

10 филм-обложени таблети во блистер (PVC/Aclar//Al или PVC/PVdC//Al).

6.6. Упатства за употреба и ракување и посебни за отстранување на неупотребениот лек или отпадните материјали кои потекнуваат од лекот
Целиот неупотребен лек или отпадниот материјал треба да биде отстранет во согласност со прописите за отстранување на опасен медицински отпад.

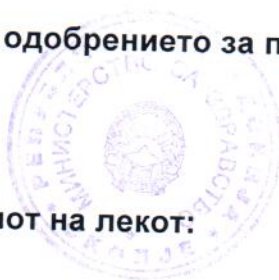
7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Назив, седиште и адреса на носителот на одобрението за промет

ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ
Ул.Никола Парапунов бб
Скопје, Р. Македонија

Назив, седиште и адреса на производителот на лекот:

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25



10 000 Загреб, Хрватска

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

