

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170025
Разрешение №	62313 / 26-04-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НЕОЦЕФ 400 mg филмирани таблетки  
NEOCEF 400 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg цефиксим (*cefixime*) като активно вещество, еквивалентен на 447,68 mg цефиксим трихидрат (*cefixime trihydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла, филмирана таблетка, с форма на капсула, с надпис "E" и делителна черта от едната страна, а от другата страна "8" и "7" от двете страни на делителната черта.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Неоцеф е предназначен за лечение на инфекции при възрастни и деца, причинени от чувствителни към действието на цефиксим микроорганизми със следната локализация:

- Горни дихателни пътища и средно ухо – синусит, фарингит, отит.
- Долни дихателни пътища – обострен хроничен бронхит, пневмония, придобита в обществото.
- Инфекции на отделителната система – цистит, цистоуретит, неусложнен пиелонефрит.

Употребата на цефиксим трябва да бъде ограничена до инфекции, за чиито причинител е известно или се предполага, че е резистентен към другите обичайно използвани антибактериални средства или в случаи, когато евентуален неуспех на лечението с други обичайно използвани антибактериални средства носи значителен риск.

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериалните средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### **Възрастни и деца над 12 годишна възраст**

Препоръчаната дневна доза за възрастни е 400 mg, приета като еднократна доза или в два равни приема.

#### **Деца от 6 месеца до 11 годишна възраст**

Препоръчаната дневна доза е 8 mg/kg т.т., приложена като еднократна доза или в два равни приема.



Подходяща за приложение в тази възрастова група е пероралната суспензия, тъй като под формата на таблетки със съдържание на активното вещество 400 mg, продуктът не може да бъде дозиран правилно.

#### ***Деца на възраст под 6 месеца***

Безопасността и ефикасността на цефиксим не е установена при деца по-малки от 6 месеца.

#### ***Пациенти в старческа възраст***

Препоръчва се приложението на обичайната доза при възрастни. Трябва да се направи оценка на бъбречната функция и да се коригира дозата при тежко бъбречно увреждане (вижте точка 4.4).

#### ***Пациенти с бъбречна недостатъчност***

Продуктът може да се прилага при възрастни лица с нарушена бъбречна функция, като дневната доза се определя от стойностите на креатининовия клирънс. В обичайна доза и честота на приеми може да се прилага при стойности на креатининовия клирънс > 20 ml/min.

При креатининови клирънс < 20 ml/min, се препоръчва дозата от 200 mg, приета като еднократен прием да не се превишава.

Дозата и режимът на дозиране при пациенти на хронична амбулаторна перитонеална диализа или на хемодиализа, трябва да следват същите препоръки като тези за пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min.

Няма достатъчно данни, относно употребата на цефиксим в детската и юношеска възраст при пациенти с бъбречна недостатъчност, поради което употребата на цефиксим при тези групи пациенти не се препоръчва.

#### **Начин на приложение**

Таблетките са предназначени за перорално приложение. Приемат се с достатъчно количество вода, независимо от приема на храна (вж. точка 5.2).

#### **Продължителност на лечението**

Обичайният курс на лечение е 7 дни. При необходимост може да бъде удължен до 14 дни.

### **4.3 Противопоказания**

Неоцеф не трябва да се използва:

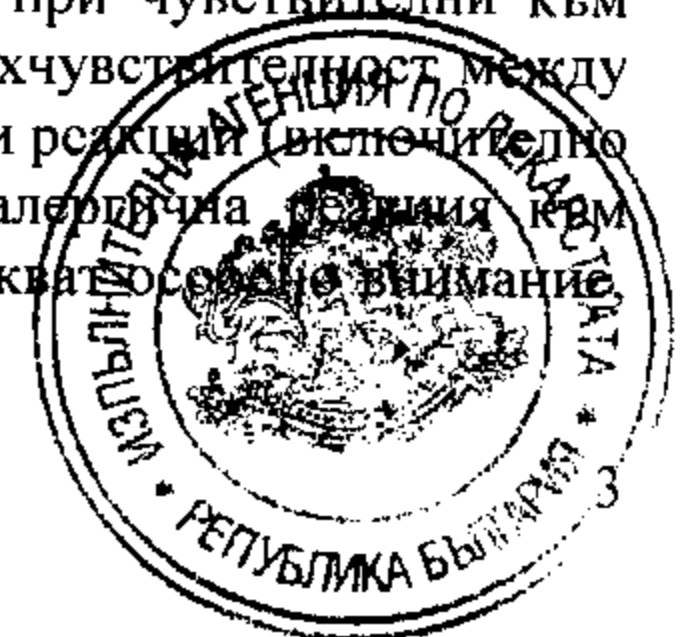
- при пациенти свръхчувствителни към цефиксим, други цефалоспоринови антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с предходна, бърза и/или тежка реакция на свръхчувствителност към пеницилин или някой бета-лактам антибиотик.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Свръхчувствителност**

Цефиксим трябва да се прилага внимателно при пациенти, с анамнеза за свръхчувствителност към други лекарства.

Цефалоспориновите антибиотици следва да се прилагат внимателно при чувствителни към пеницилин пациенти, тъй като има данни за частична кръстосана свръхчувствителност между пеницилини и цефалоспоринови. Налице са съобщения за тежки алергични реакции (включително анафилаксия) към двата класа лекарства. Пациенти с анамнеза за алергична реакция към пеницилини или към който и да е друг бета-лактам антибиотик изискват особено внимание поради съществуващ риск за кръстосана реакция (вж. точка 4.3).



При развитие на тежка реакция на свръхчувствителност след приложение на цефиксим, употребата на продукта трябва да бъде преустановена незабавно и да се започнат съответните спешни мерки.

#### Бъбречна недостатъчност

Цефиксим трябва да се прилага внимателно при пациенти с увредена бъбречна функция и стойности на креатининовия клирънс < 20 ml/min (вижте точки 4.2 и 5.2).

Недостатъчно са данните, относно употребата на цефиксим при педиатричната и юношеската възрастови групи, при известна бъбречна недостатъчност, поради което употребата на цефиксим при тези групи пациенти не се препоръчва.

При пациенти в старческа възраст, трябва да се вземе под внимание евентуално нарушение на бъбречната функция.

#### Псевдомембранозен колит

Продължителното приложение на цефиксим може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

Лечението с широкоспектърни антибиотици променя нормалната микрофлора на червата и може да доведе до свръхрастеж на *Clostridia*. Проучванията сочат, че токсинът произведен от *Clostridium difficile* е основната причина за развитие на диария, свързана с употреба на антибиотици. Псевдомембранозният колит се свързва с употребата на широкоспектърни антибиотици (включително макролиди, полусинтетични пеницилини, линкозамиди и цефалоспорини, включително цефиксим), поради това при пациенти, развили диария по време или след лечение с антибиотици следва да се вземе пред вид възможността за развитие на псевдомембранозен колит.

При пациенти, които развият тежка диария по време или след употреба на цефиксим, рискът от животозастрашаващ псевдомембранозен колит трябва да бъде взет под внимание (вижте точка 4.8).

Приложението на цефиксим трябва да се преустанови и да се включат подходящи лечебни мерки. Лечението на псевдомембранозния колит трябва да включва сигмоидоскопия, съответните микробиологични изследвания, заместване на течности, електролитите и протеини. В случай, че клиничните прояви не се овладеят след прекратяване на приема на цефиксим или ако симптомите са тежки, лекарството на избор при развитие на псевдомембранозен колит, предизвикан от *C. difficile*, свързано с употребата на антибиотик, е ванкомицин, приложен перорално. Други причини за появата на колит трябва да бъдат изключени. Употребата на лекарствени продукти, потискащи чревната перисталтика, е противопоказана.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При употреба на цефалоспорини може да се наблюдава фалшиво положителна реакция за доказване на глюкоза в урината при използване на разтвори на Benedict или Fehling, или таблетки меден сулфат, но не и при тестовете, основаващи се на сизимни методи на база глюкозооксидазната реакция.

Има съобщения за фалшиво позитивен директен тест на Coombs при лечение с цефалоспоринови антибиотици, поради което трябва да се има предвид, че позитивния тест на Coombs може да бъде свързан с приема на цефиксим.

Има съобщения за удължаване на протромбиновото време, подобно на другите цефалоспоринови антибиотици, което следва да бъде взето пред вид при приема на антикоагуланти.



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Не са налични данни от контролирани проспективни клинични изпитвания относно ефектите на експозицията с цефиксим по време на бременност.

Проучванията при животни не показват пряко или косвено вредно въздействие по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или развитието след раждането (вижте точка 5.3).

Продуктът не се препоръчва на бременни жени, освен ако приложението му не се счита за крайно необходимо.

##### Кърмене

Не е известно дали при хора цефиксим се излъчва в кърмата. Проучвания при животни са показали, че цефиксим се екскретира в кърмата.

Решението дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре лечението с цефиксим трябва да се вземе след като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с цефиксим за майката.

Поради липсата на достатъчен клиничен опит, цефиксим не следва да се прилага при кърмещи жени.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цефиксим не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има пред вид възможността от поява на някои нежелани реакции (главоболие, световъртеж, психомоторна свръхактивност), които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При класификацията на нежеланите лекарствени реакции по честота е използвана следната класификация:

- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),
- нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ),
- редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и
- много редки ( $< 1/10\ 000$ )

При лечение с цефиксим са възможни следните нежелани лекарствени реакции:

MedDRA – база данни на системо- органи класове	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Бактериална суперинфекция, гъбична суперинфекция	Редки
	Колит, свързан с приложението на антибиотик (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Редки
	Левкопения, агранулоцитоза, панцитопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Редки
	Анафилактичен шок, серумна болест	Много редки



Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Нечести
	Вертиго	Редки
	Психомоторна свръхактивност	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Коремна болка , гадене, повръщане	Нечести
	Флатуленция	Редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, холестатична жълтеница	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
	Ангioneвротичен едем, сърбеж	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Интерстициален нефрит	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавица, пирексия	Редки
Изследвания	Повишени чернодробни ензими, (трансаминази, алкална фосфатаза)	Нечести
	Повишение на кръвната урея	Редки
	Повишение на креатинин в кръвта	Много редки

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Няма опит при предозиране с цефиксим.

Профилът на нежеланите реакции наблюдавани при приложение на дневни дози цефиксим от порядъка на 2 g при здрави лица не се различава от този при пациентите, третирани с препоръчаните дози.

Стомашният лаваж се препоръчва като първа мярка при предозиране с продукта, както и приложението на подходящи симптоматични средства.

Не е известен специфичен антидот. Цификсим не се елиминира адекватно при диализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Антибактериални средства за системно приложение, трета генерация цефалоспорини

**АТС код:** J01DD08

#### Механизъм на действие

Цефиксим е антибактериално средство от класа на цефалоспорините. Подобно на другите цефалоспорини, притежава бактерицидно действие, резултат на свързване и инхибиране на действието на пеницилин-свързващите протеини, участващи в синтеза на бактериалната клетъчна стена. Това води до лизиране на бактериалната клетка и нейната смърт.

#### Взаимовръзка фармакокинетика/фармакодинамика

Установено е, че времето, през което плазмената концентрация на цефиксим превишава стойностите на MIC за съответния патоген, корелира напълно с ефикасността при проучвания на ФК/ФД.

#### Механизми на резистентност

Бактериалната резистентност към цефиксим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- Хидролиза от широкоспектърни бета-лактамази и/или от хромозомно кодирани (AmpC) ензими, които могат да бъдат индуцирани или дерепресирани при някои аеробни Грам-негативни бактериални видове
- Намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини
- Намалена пропускливост на външната мембрана на някои Грам-негативни микроорганизми, която ограничава достъпа до пеницилин-свързващите протеини
- Изпомпващи механизми, изхвърлящи лекарството от клетката на причинителя

В една бактериална клетка могат да съществуват едновременно повече от един от тези механизми на резистентност. В зависимост от наличния(ите) механизъм(ми), бактерията може да прояви кръстосана резистентност към няколко или към всички бета-лактами и/или антибактериални лекарства от други класове.

#### Гранични стойности

Граничните стойности на клиничната минимална инхибираща концентрация (MIC), установени от EUCAST (м. май 2009 г.) за цефиксим са:

- *H.influenzae*: чувствителен < 0,12 mg/L, резистентен > 0,12 mg/L
- *M.catarrhalis*: чувствителен < 0,5 mg/L, резистентен > 1,0 mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: чувствителен < 0,12 mg/L, резистентен > 0,12 mg/L
- *Enterobacteriaceae*: чувствителен < 1,0 mg/L, резистентен > 1,0 mg/L (само за неусложнени инфекции на пикочните пътища). Граничните стойности за Enterobacteriaceae ще установят намалената чувствителност, медирана от повечето клинично значими бета-лактамази при Enterobacteriaceae. Съобщава се за единични щамове, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL). За целите на контрола на инфекциите, епидемиология и наблюдение, лабораториите може да използват специфични тестове за откриване и потвърждаване производството на ESBL.
- Не са упоменати гранични стойности, свързани с вида: недостатъчни данни.

#### Чувствителност

Честотата на резистентност може да варира в зависимост от географската област и времето при избраните видове и поради това е желателно да има локална информация за резистентност, особено когато се провежда лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се



потърси съвет на експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата на средството поне при някои типове инфекции е под въпрос.

<b><u>Видове, които обичайно са чувствителни</u></b>
<b><u>Аеробни грам-позитивни бактерии</u></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b><u>Аеробни грам-отрицателни бактерии</u></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <sup>3</sup>
<b><u>Видове, при които резистентността е проблемна</u></b>
<b><u>Аеробни грам-позитивни бактерии</u></b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><u>Аеробни грам-отрицателни бактерии</u></b>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>2</sup> <i>Enterobacter cloacae</i> <sup>3</sup> <i>Escherichia coli</i> <sup>3,4</sup> <i>Klebsiella oxycota</i> <sup>3</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>3</sup> <i>Morganella morganii</i> <sup>2</sup> <i>Serratia marcescens</i> <sup>1,2</sup>
<b><u>Резистентни видове</u></b>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Legionelle pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Пеницилин - чувствителен)

<sup>1</sup> Няма налични данни, допуска се наличие на чувствителност от литературата и от действащите терапевтични препоръки

<sup>2</sup> Естествена чувствителност за по-голяма част от щамовете е междинна

<sup>3</sup> Щамове, продуциращи бета лактамаза са винаги резистентни

<sup>4</sup> При изолати на пациенти с неусложнен цистит нивото на резистентност е <10 %, в други изолати е ≥ 10 %.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Системната бионаличност след перорален прием на цефиксим е 22-54%. Резорбцията не се променя значимо от наличието на храна. Поради това цефиксим може да се прилага без връзка с храненето.

### Разпределение

Цефиксим се свързва в значителна степен с албуминната фракция в серума, а средната свободна фракция е приблизително 30%. В човешкия серум степента на свързване на цефиксим с протеините е зависима единствено от концентрацията, като това се отнася за много високи концентрации, които не се достигат при приложението в препоръчаните дози.





Данните от проучвания *in vitro*, показват, че концентрации в серума или урината  $> 1 \text{ mg/L}$  могат да се приемат за достатъчни за оказване на ефект спрямо повечето обичайни патогени, срещу които цефиксим е активен. Обикновено, максималните серумни нива след прием на препоръчаната доза за възрастни или деца са между 1,5 и 3 mg/L. След многократно дозиране кумулирането на цефиксим е малко или не се наблюдава.

#### Биотрансформация

Не са установени метаболити на цефиксим в човешки серум или урина.

#### Елиминиране

Преимуществено цефиксим се елиминира в урината в непроменен вид. За преобладаващ механизъм се смята гломерулната филтрация.

Трансферът на белязан с  $^{14}\text{C}$  цефиксим с кърмата при плъхове не е висок (приблизително 1,5% от съдържанието на цефиксим в организма на майката преминава в потомството). Няма данни относно излъчването на цефиксим в човешката кърма. Степента на преминаването през плацентата на цефиксим при бременни плъхове, получили доза белязан цефиксим е ниска.

#### Специални популации

В сравнително клинично проучване при здрави лица в старческа възраст ( $> 64$  години) и млади доброволци (11-35 години) са сравнени първични фармакокинетични показатели след приложението на еднократна дневна доза 400 mg, приемана в продължение на 5 дни. Средните стойности на  $C_{\text{max}}$  и AUC са малко по-високи при хората в старческа възраст, поради което не се налага промяна в дозата, прилагана обичайно при възрастни лица (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма данни от проучванията на хронична токсичност, които да дават основание за поява на неизвестни до момента нежелани лекарствени реакции при човек. Данните от проведени *in vivo* и *in vitro* изследвания не показват наличие на мутагенен потенциал. Дългосрочни проучвания за канцерогенност не са провеждани.

Резултатите от проучвания при мишки и плъхове, третирани с дози еквивалентни на 400 пъти използвана при хора доза не показват данни за нарушения на фертилитета или наличие на тератогенен ефект. При зайци, третирани с дози превишаващи 4 пъти препоръчвана доза при хора, не са намерени доказателства за тератогенен ефект; констатирана е висока честота на аборти и смърт на бременните животни, което е очаквана последица поради известната чувствителност на зайците към провокираните от антибиотик промени в чревната микрофлора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

#### Състав на гранулата:

Калциев хидрогенфосфат  
Нишесте, прежелатинизирано  
Хидроксипропил целулоза  
Пречистена вода

#### Състав извън гранулата:

Калциев хидрогенфосфат  
Нишесте, прежелатинизирано  
Целулоза, микрокристална (PH-112)  
Магнезиев стеарат



**Филмово покритие:**

**„Готово за употреба филмово покритие (Бял цвят)”**

Поливинилов алкохол

Титаниев диоксид

Талк

Ксантанова гума

Лецитин

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25° С.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Неоцеф 400 mg са опаковани в блистери от PVC-Aluminium фолио.

Един блистер съдържа 5 или 10 филмирани таблетки.

Размер на опаковките: 5 или 10 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**НЕО БАЛКАНИКА ЕООД**

Ул. „Земляне” 35

София 1618

България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20170025

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 януари 2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2023

