

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО
ОТДЕЛЕНИЕ ЗА РЕГУЛИРАНЕ НА ПРОДУКТА - Приложение 1
Идентификационен номер на продукта: **20120478**
Регистрационен номер: **26269 / 01-87-2014**
Именен номер: _____

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефиксим АБР 400 mg филмирани таблетки

Cefixime ABR 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка: цефиксим трихидрат (cefixime trihydrate) 447,63 mg, еквивалентен на 400 mg цефиксим (cefixime).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Външен вид – бели до почти бели филмирани таблетки, с правоъгълна форма със заоблени краища и разполовяващи резки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефиксим АБР 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, цистоуретрит, 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 вземат в съображение и данните от националните ръководства за избор на подходящ антибактериален продукт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 годишна възраст

Препоръчаната дневна доза за възрастни е 200-400 mg в зависимост от тежестта на инфекцията, 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

Не са установени данни за безопасността и ефикасността на цефиксим при деца на възраст под 6 месеца.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се приложението на обичайната доза при възрастни. Необходимо е да влезе в съображение евентуално нарушение на бъбречната функция, като в тези случаи дозата трябва да се съобрази със степента на тези нарушения (вж. 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 бъде превишавана.

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 продължен до 14 дни.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към цефиксим, други цефалоспоринови антибиотици или към някое от помощните вещества.
- 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 лица, тъй като има данни за частична кръстосана свръхчувствителност между пеницилини и цефалоспоринови антибиотици. 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, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно и да се започнат съответните спешни мерки.

Бъбречна недостатъчност

Цефиксим трябва да се прилага внимателно при лица с увредена бъбречна функция и стойности на креатининовия клирънс < 20 ml/min (вж. 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 лица в напреднала възраст следва да влезе в съображение евентуално нарушение във функцията на бъбреците.

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 причинената от антибиотика диария.

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 развиват тежка диария по време или след употреба на цефиксим, рискът от животозастрашаващ псевдомембранозен колит трябва да бъде взет под внимание (вж. 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, електролити 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 поява 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 ензимни 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 лица, приемащи 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 (вж. точка 5.3).

Продуктът трябва да се прилага с внимание при бременни жени след точна преценка на съотношението полза/риск.

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	Свръхчувствителност	Редки



MedDRA-база данни на системно-органични класове	Нежелана лекарствена реакция	Честота
система	Анафилактичен шок, серумна болест	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Нечести
	Световъртеж	Редки
	Психомоторна свръхактивност	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Коремна болка, гадене, повръщане	Нечести
	Флатуленция	Редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит, холестатична жълтеница	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
	Ангионевротичен оток, 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	Увеличение на ензими, показателни за чернодробната функция (трансаминази, алкална фосфатаза)	Нечести
	Повишена урея	Редки
	Повишен креатинин	Много редки

4.9 Предозиране

Няма опит при предозиране на 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 цефалоспорици, АТС код: J01DD08

Механизъм на действие

Цефиксим е антибиотик от класа на цефалоспорици. Подобно на другите цефалоспорици, притежава бактерицидно действие, резултат на свързването и последващата инхибиция на действието на пеницилин-свързващите протеини, участващи в синтеза на бактериалната клетъчна стена. Това води до лизиране на бактериалната клетка и нейната смърт.



ФК/ФД взаимовръзка

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 $\leq 0,12$ mg/L, резистентен $> 0,12$ mg/L
- *M. catarrhalis*: чувствителен $\leq 0,5$ mg/L, резистентен $> 1,0$ mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: чувствителен $\leq 0,12$ mg/L, резистентен $> 0,12$ mg/L
- *Enterobacteriaceae*: чувствителен $\leq 1,0$ 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 според географския район и във времето за избрани видове, поради което е желателна информация за местната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси професионален съвет, когато местната честота на резистентност е такава, че ползността на антибактериалния агент, поне при някои видове инфекции, е съмнителна.

Обичайно чувствителни видове
<u>Аероби, Грам - положителни:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Пеницилин - чувствителен) <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Аероби, Грам - отрицателни:</u> <i>Escherichia coli</i> % <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp</i> % <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> %



Резистентност, която може да възникне вследствие на мутации
<i>Enterobacter spp.</i>
Природно резистентни видове
<i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococci</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Пеницилин - резистентен)

^{*} Изолатите, произвеждащи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) са винаги резистентни

⁺ Цефиксим притежава ниска активност срещу стафилококи (независимо от чувствителността им към метицилин)

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 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 ¹⁴C 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 групи пациенти

В сравнително клинично проучване при здрави лица в напреднала 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_{max} и AUC са малко по-високи при хората в напреднала 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 за хронична токсичност, които да дават основание за полова на неизвестни до момента нежелани лекарствени 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

Целулоза, микрокристална
Нишесте, прежелатинизирано
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Opadry бял Y-1-7000

Opadry бял Y-1-7000 съдържа:
Хипромелоза (E 464)
Макрогол 400 (E 1520)
Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Този продукт се предлага опакован в:

Блистер от PVC/ PVdC или PVC/Aclar/ Al фолио.

5 филмирани таблетки в блистер. 1 (един) или 2 (два) блистера са опаковани в картонена опаковка с листовка с информация за потребителя.

10 филмирани таблетки в блистер. 1 (един) блистер е опакован в картонена опаковка с листовка с информация за потребителя.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
Бул. "Априлско въстание" 68, офис 201
7 200 Разград

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2014

