

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. Naziv gotovog lijeka

Cefiksim JADRAN 100 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

5 ml pripremljene suspenzije sadrži 100 mg cefiksima u obliku cefiksim trihidrata.
Za popis pomoćnih tvari, vidjeti *dio 6.1.*

3. Farmaceutski oblik

Prašak za oralnu suspenziju.

Skoro bijeli do svjetlo žuti prašak karakterističnog mirisa. Nakon rekonstitucije s vodom daje krem do svjetlo žutu viskoznu suspenziju.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

Cefiksim je cefalosporinski antibiotik širokog spektra.

Koristi se za liječenje akutnih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na cefiksim kao što su:

- infekcije gornjih dišnih puteva, npr. otitis media i ostale infekcije uzrokovane mikroorganizmima rezistentnim na druge često propisivane antibiotike, ili u slučajevima kada neuspješno liječenje predstavlja značajan rizik
- infekcije donjih dišnih putova, npr. bronhitis
- infekcije mokraćnog sustava, npr. cistitis, cistouretritis, nekomplikirani pijelonefritis.

Klinička djelotvornost pokazana je kod infekcija uzrokovanih čestim uzročnicima, što uključuje *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp., *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), *Branhamella catarrhalis* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi) i *Enterobacter* sp.. Cefiksim je vrlo stabilan u prisutnosti enzima beta-laktamaza.

Većina sojeva enterokoka (*Streptococcus faecalis*, grupa D streptokoka) i stafilokoka (uključujući koagulaza-pozitivne i koagulaza-negativne, te meticilin-rezistentne sojeve) su rezistentni na cefiksim. Također, mnogi sojevi *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridia* su rezistentni na cefiksim.

4.2. Doziranje i način primjene

Suspenzija je za oralnu primjenu.

Prisutnost hrane ne utječe značajno na apsorpciju cefiksima. Uobičajeno trajanje liječenja je 7 dana. Ukoliko je potrebno, može se nastaviti do ukupnog trajanja liječenja od 14 dana.

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Preporučena doza je 200-400 mg dnevno, ovisno o težini infekcije. Može se dati kao pojedinačna doza ili podijeljena u dvije doze.

Starije osobe

Starije osobe mogu uzeti preporučenu dozu za odrasle.

Potrebno je procijeniti funkciju bubrega te u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega prilagoditi dozu (*vidjeti Doziranje kod oštećenja funkcije bubrega*).

Djeca mlađa od 10 godina

Preporučena je dnevna doza 8 mg/kg primijenjena kao pojedinačna doza ili podijeljena u dvije doze.

Za propisivanje cefiksima u djece preporučuje se sljedeći način doziranja oralne suspenzije:

- djeca od 6 mjeseci do 1 godine: 3,75 ml dnevno
- djeca od 1 do 4 godine: 5 ml dnevno
- djeca od 5 do 10 godina: 10 ml dnevno.

Štrcaljka za doziranje u pakovanju pomaže u određivanju doze.

Djecu tjelesne težine veće od 50 kg ili stariju od 10 godina treba liječiti preporučenom dozom za odrasle (200-400 mg dnevno, ovisno o ozbiljnosti infekcije).

U djece mlađe od 6 mjeseci nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene cefiksima.

Doziranje kod oštećenja funkcije bubrega

Cefiksim se može primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 20 ml/min primjenjuje se uobičajeno doziranje i raspored davanja lijeka.

U bolesnika s klirensom kreatinina < 20 ml/min, doza ne smije biti veća od 200 mg jednom na dan.

U bolesnika na ambulantnoj peritonealnoj dijalizi ili hemodijalizi preporuča se doziranje kao u bolesnika čiji je klirens kreatinina < 20 ml/min.

4.3. Kontraindikacije

Cefiksim je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na cefiksim, cefalosporinske antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cefiksim treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge lijekove. Cefalosporine treba oprezno davati bolesnicima preosjetljivim na penicilin jer postoje neki dokazi o djelomično ukriženoj preosjetljivosti između penicilina i cefalosporina. Zabilježene ozbiljne reakcije (uključujući i anafilaksiju) na oba lijeka.

Ako se pojavi alergijska reakcija na cefiksim, treba prekinuti davanje lijeka te odgovarajuće liječiti bolesnika.

U bolesnika s težim oštećenjem funkcije bubrega treba oprezno koristiti cefiksim (*vidjeti dio 4.2*).

Liječenje cefiksimom može utjecati na normalnu crijevnu mikrofloru te može doći do pretjeranog rasta klostridije. Ispitivanja pokazuju da je toksin kojeg proizvodi *Clostridium difficile* glavni uzrok proljeva povezanih s uporabom antibiotika. Pseudomembranozni kolitis povezan je s primjenom antibiotika širokog spektra (uključujući makrolide, polusintetske peniciline, linkozamide i cefalosporine), stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika kod kojih se javio proljev povezan s primjenom antibiotika. Simptomi pseudomembranoznog kolitisa mogu se javiti tijekom ili nakon liječenja antibioticima. Liječenje pseudomembranoznog kolitisa treba uključivati sigmoidoskopiju, odgovarajuća bakteriološka ispitivanja, nadomještanje tekućine, elektrolita i proteina. Ukoliko ne dođe do poboljšanja kolitisa nakon prekida primjene lijeka, ili u slučaju izraženih simptoma, za liječenje pseudomembranoznog kolitisa povezanog s primjenom antibiotika i uzrokovanog toksinom *Clostridium difficile*, lijek izbora je vankomicin primijenjen oralno. Potrebno je isključiti druge uzroke kolitisa. Kontraindicirani su lijekovi koji inhibiraju intestinalnu peristaltiku (*vidjeti dio 4.8*).

Informacije o pomoćnim tvarima

Cefiksim prašak za oralnu suspenziju sadrži 2430 mg sahara u 5 ml pripremljene suspenzije. Na to treba obratiti pozornost u bolesnika sa šećernom bolesti. Osobe s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili sahara-izomaltaza insuficijencijom ne smiju koristiti ovaj lijek. Može oštetiti zube.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Lažno pozitivna reakcija na glukozu u urinu može se javiti s određenim testovima (Benedictova ili Fehlingova otopina, tablete bakrova sulfata), ali ne i s testovima baziranim na enzimatskim reakcijama glukoza-oksidade.

Lažno pozitivni direktni Coombsov test zabilježen je tijekom liječenja cefalosporinskim antibioticima. Osobito je važno razlikovati da li je pozitivan Coombsov test posljedica uzimanja lijeka.

Kao i kod ostalih cefalosporina, zabilježeno je produljenje protrombinskog vremena u nekoliko bolesnika, stoga je potreban oprez u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju.

4.6. Trudnoća i dojenje

U reproduktivnim ispitivanjima na miševima i štakorima s dozama do 400 puta većim od primijenjenih u ljudi, nije pronađen dokaz o štetnom utjecaju cefiksima na plodnost ili fetus. U zečeva, s dozama do 4 puta višim od primijenjenih u ljudi nije se pokazao teratogeni učinak; bilo je učestalijih pojava pobačaja i smrti majke, što je očekivana posljedica poznate preosjetljivosti zečeva na promjenu mikroflore crijeva izazvane antibioticima.

Ne postoje dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica, stoga se cefiksim ne bi trebao primjenjivati u trudnica i dojilja, osim ako liječnik ne smatra da je to neophodno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Cefiksim ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Cefiksim se u pravilu dobro podnosi, a zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima obično su blage i prolazne naravi.

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće su nuspojave proljev i promjene u stolici; proljev se često povezuje s većim dozama lijeka. Prijavljeni su slučajevi srednje teškog do teškog proljeva, što je povremeno rezultiralo prekidom terapije. Potrebno je prekinuti primjenu cefiksima ukoliko dođe do značajnog proljeva. Ostale manje česte gastrointestinalne nuspojave su mučnina, bol u trbuhu, dispepsija, povraćanje i flatulencija. Prijavljeni su slučajevi pseudomembranoznog kolitisa (*vidjeti dio 4.4*).

Poremećaji živčanog sustava

Glavobolja i omaglica.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježene su alergije u obliku osipa, svrbeža, vrućice uzrokovane lijekom i artralgijske, uključujući rijetke slučajeve urtikarije ili angioedema. Ove reakcije obično nestaju nakon ukidanja terapije. Rijetki su slučajevi multiformnog eritema, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize prijavljeni.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Prijavljeni su slučajevi trombocitoze, trombocitopenije, leukopenije, hipereozinofilije, neutropenije i agranulocitoze. Reakcije su rijetke i reverzibilne.

Poremećaji jetre i žuči

Prijavljene su blage prolazne promjene u testovima jetrene funkcije. Mogu se pojaviti prolazna povećanja jetrenih transaminaza i alkalne fosfataze te žutica.

Poremećaji bubrega i mokraćnih putova

Prijavljene su blage prolazne promjene u testovima bubrežne funkcije.

Ostale nuspojave

Ostale moguće reakcije uključuju generalizirani pruritus i vaginitis.

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci vezani uz predoziranje cefiksimumom.

Nuspojave zamijećene u zdravih ispitanika koji su primili dozu od 2 g cefiksimuma nisu se razlikovale od onih u bolesnika liječenih preporučenim dozama. U slučaju predoziranja, preporuča se ispiranje želuca. Specifičnog antidota nema. Cefiksimum se ne može odstraniti hemodijalizom.

5. Farmakološka svojstva

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Cefiksimum spada u skupinu lijekova za liječenje sustavnih infekcija; drugi beta-laktamski antimikrobici; cefalosporini III. generacije, s ATK šifrom J01DD08.

Cefiksimum u *in vitro* uvjetima pokazuje značajan baktericidni učinak na široki spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama.

Klinička učinkovitost cefiksimuma potvrđena je u infekcija uzrokovanih patogenima kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp., *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), *Branhamella catarrhalis* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi) i *Enterobacter* sp.. Cefiksimum je otporan na hidrolitičko djelovanje velikog broja beta-laktamaza.

Većina sojeva enterokoka (*Streptococcus faecalis*, grupa D streptokoka) i stafilokoka (uključujući koagulaza-pozitivne i koagulaza-negativne sojeve te meticilin–rezistentne sojeve) rezistentni su na cefiksimum. Osim toga i većina sojeva *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridia* rezistentna je na cefiksimum.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Apsolutna oralna bioraspoloživost cefiksimuma je oko 22-54%. Apsorpcija se ne mijenja značajno uz prisustvo hrane te primjena lijeka nije vezana uz uzimanje obroka.

Rezultati dobiveni u *in vitro* ispitivanjima pokazuju da se koncentracije iz seruma i urina $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ mogu smatrati odgovarajućim za uobičajene patogene za koje je cefiksimum učinkovit. Tipično, vršne serumske koncentracije nakon primjene preporučenih doza za odrasle i djecu iznose između 1,5 i 3 $\mu\text{g/ml}$. Nakon višestrukog doziranja ne dolazi do akumulacije cefiksimuma ili je ona vrlo mala.

Usporedbom farmakokinetike 400 mg cefiksimuma jednom dnevno u zdravih starijih osoba (> 64 godine) i mlađih dobrovoljaca (11-35 godina) pokazalo se da starije osobe mogu primiti istu dozu kao i ostala populacija. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a bile su blago povišene u starijih osoba.

Vežanje za proteine plazme je potvrđeno kako u ljudskom serumu, tako i u serumu životinjskih modela. Cefiksimum se uglavnom veže za albuminsku frakciju, dok slobodna frakcija iznosi približno 30%. Vežanje za proteine plazme je ovisno o serumskim koncentracijama cefiksimuma jedino kod vrlo visokih koncentracija, koje se ne postižu pri primjeni uobičajenih doza.

Metabolizam

Nisu izolirani metaboliti cefiksimuma iz ljudskog seruma ili urina.

Eliminacija

Cefiksim se uglavnom izlučuje nepromijenjen urinom. Glomerularna filtracija glavni je put izlučivanja. Poluvrijeme eliminacije je oko 3-4 sata, no u nekih pojedinaca može biti produljeno i na 9 sati.

Prijelaz označenog ¹⁴C cefiksima iz mlijeka ženki štakora na mladunčad bio je izuzetno mali (približno 1,5% od razine cefiksima u majčinom tijelu). Ne postoje raspoloživi podaci o izlučivanju cefiksima u majčino mlijeko u ljudi. Placentarni prijelaz označenog cefiksima bio je vrlo mali u trudnih ženki štakora.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje neklinički podaci koji su važni za propisivača, osim onih koji su već uključeni u druga poglavlja Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. Farmaceutski podaci

6.1. Popis pomoćnih tvari

- saharoza
- ksantanska guma
- natrijev benzoat
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- aroma jagode (prirodno identična aroma, sadrži kukuruzni maltodekstrin, trietilcitrat, propilenglikol)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Valjanost pripravljene suspenzije je 14 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvoreni lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Pripremljenu suspenziju čuvati na temperaturi ispod 25°C i upotrijebiti u roku od 14 dana.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prašak za oralnu suspenziju u smeđoj staklenoj bočici (tip III) za pripremu 100 ml oralne suspenzije s plastičnim sigurnosnim zatvaračem i plastičnom štrcaljkom od 5 ml za doziranje.

6.6. Uputa za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Oralna suspenzija priprema se neposredno prije primjene lijeka.

Prije pripreme, bočicu nekoliko puta treba dobro protresti, dodati 68 ml pročišćene vode (do oznake na bočici), podijeljeno u dva obroka kako bi se dobilo 100 ml suspenzije i dobro promiješati. Lijek dozirati priloženom štrcaljkom za doziranje.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

- 8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**
UP/I-530-09/11-01/348
- 9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka**
28. veljače 2013./-
- 10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**
Veljača, 2014.