

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefiksym Orchid Europe Ltd., 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 223,81 mg cefiksymu trójwodnego, co odpowiada 200 mg cefiksymu (bezwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną literą C na jednej stronie i bez napisów na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefiksym jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia dolnych dróg moczowych;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek.

W leczeniu:

- zapalenia ucha środkowego;
- zapalenia zatok;
- zapalenia gardła

stosowanie cefiksymu należy ograniczyć do zakażeń, w których wiadomo lub podejrzewa się, że drobnoustrój wywołujący zakażenie jest oporny na inne zazwyczaj stosowane leki przeciwbakteryjne lub jeśli niepowodzenie leczenia innymi typowymi lekami przeciwbakteryjnymi stanowiłoby znaczące ryzyko.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne w sprawie właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych, zależnie od nasilenia zakażenia, to 200 mg do 400 mg raz na dobę (400 mg można także podawać w dwóch dawkach podzielonych), patrz punkt 5.1.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku podaje się tę samą dawkę, jaką zaleca się dorosłym. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek, należy ocenić czynność nerek i zmodyfikować dawkowanie (patrz wyżej i punkt 4.4).

Młodzież w wieku ≥ 12 lat

Młodzieży w wieku ≥ 12 lat można podawać taką samą dawkę, jaką zaleca się dorosłym.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat

Dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 11 lat zaleca się podawać cefiksym w zawiesinie doustnej, ponieważ w tej grupie wiekowej nie można właściwie dawkować tabletek 200 mg. Zalecane dawkowanie u dzieci w tej grupie wiekowej to 8 mg /kg mc./dobę, podawane w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność cefiksymu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone.

Zaburzenia czynności nerek

Cefiksym można podawać pacjentom dorosłym z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów dorosłych z klirensiem kreatyniny 20 ml/min lub większym można zastosować typową dawkę i schemat dawkowania. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min nie należy przekraczać dawki 200 mg raz na dobę. U pacjentów poddawanych stałej dializie otrzewnowej lub hemodializie w warunkach ambulatoryjnych, dawka i schemat dawkowania powinny być takie same, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min.

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cefiksymu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek: nie zaleca się stosowania cefiksymu u pacjentów z tych grup.

Sposób podawania

Tabletki cefiksymu są przeznaczone wyłącznie do podawania doustnego. Tabletki cefiksymu należy przyjmować popijając odpowiednią ilością wody.

Cefiksym można stosować z jedzeniem lub bez (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Leczenie trwa zwykle 7 dni. W razie konieczności można je przedłużyć do 14 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefiksym, inne antybiotyki z grupy cefalosporyn lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Wcześniejsza natychmiastowa i (lub) ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cefiksym należy podawać ostrożnie pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na inne leki. Cefalosporyny należy podawać ostrożnie pacjentom z nadwrażliwością na penicyliny, ponieważ istnieją dowody częściowej alergii krzyżowej między penicylinami i cefalosporynami.

U pacjentów występowały ciężkie reakcje (w tym anafilaksja) na obie grupy leków. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których występowały jakiegokolwiek reakcje

alergiczne na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, ponieważ mogą występować reakcje krzyżowe (przeciwwskazania wskutek stwierdzonych reakcji nadwrażliwości – patrz punkt 4.3).

Jeśli po podaniu cefiksymu występują ciężkie reakcje nadwrażliwości lub reakcje anafilaktyczne, należy natychmiast odstawić lek i zastosować odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Zaburzenia czynności nerek

Cefiksym należy podawać ostrożnie u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <20 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cefiksymu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek: nie zaleca się stosowanie cefiksymu u pacjentów z tych grup.

Długotrwałe stosowanie cefiksymu prowadzi niekiedy do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych na lek.

Leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania zaburza prawidłową florę jelita grubego i niekiedy umożliwia nadmierny wzrost bakterii *Clostridium*. W badaniach stwierdzono, że główną przyczyną biegunki związanej z antybiotykiem są toksyny wytwarzane przez *Clostridium difficile*. Rzekomobłoniaste zapalenie jelit jest związane ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania (w tym makrolidów, penicylin półsyntetycznych, linkozamidów i cefalosporyn, w tym cefiksymu); ważne jest zatem rozważenie jego rozpoznania u pacjentów, u których z związku ze stosowaniem antybiotyków wystąpiła biegunka.

U pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia cefiksymem wystąpi ciężka biegunka, należy uwzględnić ryzyko zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.8). Stosowanie cefiksymu należy przerwać i zastosować odpowiednie metody leczenia. Podczas leczenia pacjenta z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit należy wykonać sigmoidoskopię, odpowiednie badania bakteriologiczne, podawać płyny, elektrolity i uzupełniać białka. Jeśli stan pacjenta z zapaleniem jelita grubego nie poprawia się po odstawieniu leku lub jeśli objawy są ciężkie, lekiem z wyboru w przypadku rzekomobłoniastego zapalenia jelit związanego z antybiotykami, wywołanego przez *C. difficile*, jest wankomycyna podawana doustnie. Należy upewnić się, że nie ma innej przyczyny zapalenia jelita grubego. Stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Może wystąpić fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu, jeśli stosuje się roztwory Benedicta lub Fehlinga lub test tabletkowy z siarczanem miedzi. Należy stosować testy enzymatyczne z oksydazą glukozową.

Podczas leczenia antybiotykami z grupy cefalosporyn odnotowywano fałszywie dodatni wynik bezpośredniego odczynu Coombsa, dlatego należy pamiętać, że dodatni wynik tego odczynu mógł być spowodowany lekiem.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, u niektórych pacjentów stwierdzano wydłużenie czasu protrombinowego. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

Nie ma danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie cefiksymu. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwoju pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Jeśli przepisuje się lek kobiecie w ciąży, należy zachować ostrożność. Cefiksymu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cefiksym jest wydzielany do mleka kobiecego. W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że cefiksym jest wydzielany do mleka samic. Decyzję czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią bądź kontynuować lub odstawić cefiksym należy podjąć uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z podawania cefiksymu dla kobiety. Dopóki jednak nie ma szerszych doświadczeń klinicznych, nie należy przepisywać cefiksymu matkom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie znany jest wpływ cefiksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (patrz także punkt 4.8), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tym punkcie zastosowano następującą konwencję klasyfikacji działań niepożądanych w zależności od częstości:

- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$;
- rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$;
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Niepożądane działanie leku	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenie bakteryjne, nadkażenie grzybicze	Rzadko
	Zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Rzadko
	Leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu odpornościowego	Nadwrażliwość	Rzadko
	Wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
	Zawroty głowy o podłożu błędnikowym	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Niepożądane działanie leku	Częstość
	Nadaktywność psychoruchowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Ból brzucha, nudności, wymioty	Niezbyt często
	Wzdęcia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, świąd	Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej, gorączka	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, fosfataza alkaliczna)	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Rzadko
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo rzadko

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń z przedawkowaniem cefiksimu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: J01DD08

Mechanizm działania

Cefiksim jest lekiem przeciwbakteryjnym z grupy cefalosporyn. Podobnie jak inne cefalosporyny, działanie przeciwbakteryjne cefiksimu polega na wiązaniu i hamowaniu działania białek wiążących penicylinę, biorących udział w syntezie ściany komórkowej bakterii. Prowadzi to do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach farmakokinetyki i farmakodynamiki wykazano, że czas, w którym stężenie cefiksimu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące (MIC) wzrost patogenów, jest najlepiej skorelowany ze skutecznością.

Mechanizmy oporności

Oporność bakterii na cefiksim może wynikać z jednego lub większej liczby następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania i (lub) przez kodowane chromosomalnie enzymy (AmpC), które mogą być indukowane lub represjonowane przez niektóre gatunki tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny;

- zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej niektórych organizmów Gram-ujemnych, ograniczająca dostęp do białek wiążących penicyliny;
- pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

W jednej komórce bakteryjnej może współistnieć kilka mechanizmów oporności. W zależności od istniejących mechanizmów, u bakterii może wystąpić oporność krzyżowa na kilka lub wszystkie pozostałe antybiotyki beta-laktamowe i (lub) leki przeciwbakteryjne z innych grup.

Stężenia graniczne

Kliniczne wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC), określone przez EUCAST (maj 2009) dla cefiksymu to:

- *H. influenzae*: wrażliwe $\leq 0,12$ mg/l, odporne $> 0,12$ mg/l;
- *M. catarrhalis*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l, odporne $> 1,0$ mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,12$ mg/l, odporne $> 0,12$ mg/l;
- *Enterobacteriaceae*: wrażliwe $\leq 1,0$ mg/l, odporne $> 1,0$ mg/l (wyłącznie w przypadku niepowikłanych zakażeń dróg moczowych). Progi wrażliwości dla *Enterobacteriaceae* umożliwiają wykrycie zmniejszonej wrażliwości związanej z najistotniejszymi klinicznie beta-laktamazami u *Enterobacteriaceae*. Niektóre szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) mogą okazać się wrażliwe. W celu kontroli zakażeń, epidemiologii i nadzoru, laboratoria mogą stosować specjalne testy przesiewowe i potwierdzające wytwarzanie ESBL.
- Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami: brak wystarczających danych.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu; wskazane jest uzyskanie informacji lokalnych, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości.

Szczepy zwykle wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (wrażliwe na penicyliny) <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne:</u> <i>Escherichia coli</i> % <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp.</i> % <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
<u>Szczepy, wśród których może wystąpić problem oporności</u>
<i>Enterobacter spp.</i>
<u>Gatunki odporne</u>
<i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i>

Enterococcus spp.
Pseudomonas spp.
Staphylococcus aureus⁺
Streptococcus pneumoniae (oporne na penicyliny)

% Wyizolowane szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) są zawsze oporne

⁺ Cefiksym słabo działa na gronkowce (niezależnie od wrażliwości na metycylinę)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna cefiksymu po podaniu doustnym wynosi 22-54%. Pokarm nie zmienia znacząco wchłaniania. Dlatego cefiksym można stosować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami surowicy zostało dobrze określone w przypadku surowic ludzkich i zwierzęcych; cefiksym wiąże się prawie wyłącznie z frakcją albumin, przy czym średnia frakcja wolna wynosi około 30%. Wiązanie cefiksymu z białkami surowicy ludzkiej zależy od stężenia jedynie w przypadku bardzo dużych stężeń, które nie występują podczas dawkowania klinicznego.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że stężenie w surowicy lub w moczu 1 mg/l lub większe było odpowiednie w przypadku większości typowych patogenów, na które działa cefiksym. Zazwyczaj maksymalne stężenie w surowicy po podaniu zalecanej dawki u dorosłych lub dzieci wynosi 1,5 do 3 mg/l. Po podaniu dawek wielokrotnych cefiksym nie kumuluje się lub kumulacja jest niewielka.

Metabolizm i eliminacja

Cefiksym jest eliminowany głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Uważa się, że głównym mechanizmem jest przesączanie kłębuszkowe. Z ludzkiej surowicy lub moczu nie wyodrębniono metabolitów cefiksymu.

Przenoszenie znakowanego ¹⁴C cefiksymu z karmiących szczurów na ich potomstwo przez mleko samicy było stosunkowo niewielkie (około 1,5% zawartości cefiksymu w organizmie matki stwierdzono u młodych). Nie są dostępne dane dotyczące wydzielania cefiksymu do mleka kobiecego. Przenikanie cefiksymu przez łożysko u ciężarnych szczurów, którym podawano znakowany cefiksym, było niewielkie.

Szczególne grupy wiekowe

W badaniach farmakokinetycznych cefiksymu porównywano podawanie dawek 400 mg raz na dobę przez 5 dni u zdrowych osób w podeszłym wieku (w wieku >64 lat) oraz u młodych ochotników (11-35 lat). Średnie wartości C_{max} i AUC były nieco większe u osób podeszłym w wieku. Pacjentom w podeszłym wieku można podawać tę samą dawkę, co populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak badań dotyczących toksyczności przewlekłej, mogących świadczyć o tym, że jakiegokolwiek nieznanego do tej pory działania niepożądane mogą wystąpić u ludzi. Ponadto badania *in vivo* i *in vitro* nie wykazały możliwości działania mutagennego. Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad rakotwórczością.

Badania rozrodu przeprowadzono na myszach i szczurach, stosując dawki przekraczających do 400 razy dawkę u człowieka; nie było dowodów na zmniejszenie płodności lub uszkodzenia płodu wskutek podawania cefiksymu. U królików, po zastosowaniu w dawkach przekraczających do 4 razy dawkę u człowieka, nie stwierdzono działania teratogennego; z dużą częstotliwością występowały poronienia i zgony matek, będące spodziewanymi konsekwencjami wrażliwości królików na wywołane antybiotykami zmiany mikroflory jelitowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Wapnia wodorofosforan bezwodny
- Skrobia żelowana, kukurydziana
- Celuloza mikrokryształiczna
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian
- Otoczka Opadry White (Y-1-7000) o składzie
 - Hypromeloza 2910 5 cP
 - Tytanu dwutlenek (E171)
 - Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać blister w tekturowym pudełku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest pakowany w:

blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku, z ulotką dla pacjenta:

6, 7, 10 tabletek	1 blister.
12, 14, 20 tabletek	2 blistry;
30 tabletek	3 blistry;
40 tabletek	4 blistry;
100 tabletek	10 blistrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogły zostać wprowadzone do obrotu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orchid Europe Limited
Building 3, Chiswick Park,
566 Chiswick High Road,
Chiswick, London W4 5 Y A
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**