

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cefapan® 400 mg, film tablete

INN: cefiksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:

cefiksim 400 mg
(u obliku cefiksim trihidrata)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do skoro bela, duguljasta, film tableta, (18,7 do 19,1 mm dužine i 8,4 mm do 8,8 mm širine), sa dubokom podeonom linijom sa obe strane tablete i utisnutim oznakama „A” i „10” sa jedne strane tablete i ravnom drugom stranom.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cefapan je cefalosporinski antibiotik koji je aktivan nakon oralne primene. U *in vitro* uslovima pokazao je baktericidnu aktivnost protiv širokog spektra Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama. Lek Cefapan je indikovao za lečenje sledećih akutnih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osetljivim na cefiksim:

- **Infekcije gornjih disajnih puteva, uključujući i otitis media** i druge infekcije gornjeg respiratornog trakta gde je poznato ili se sumnja da je uzročnik rezistentan na druge najčešće primenjivane antibiotike, kao i kod infekcija gde neuspeh terapije predstavlja veliki rizik za pacijenta.
- **Infekcije donjih disajnih puteva**, kao što je bronhitis.
- **Infekcije urinarnog trakta**, kao što su cistitis, cistouretritis, i nekomplikovani pijelonefritis.

Klinička efikasnost cefiksima je potvrđena kod infekcija izazvanih najčešćim patogenim bakterijama kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), *Branhamella catarrhalis* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi) i *Enterobacter species*. Lek Cefapan je izuzetno stabilan u prisustvu beta-laktamaza.

Većina sojeva enterokoka (*Streptococcus faecalis*, grupa D streptokoka) i stafilokoka (uključujući koagulaza pozitivne i negativne sojeve, kao i meticilin otporne sojeve) je otporna na cefiksim. Takođe, većina sojeva *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridia* je otporna na cefiksim.

4.2. Doziranje i način primene

Uobičajeno trajanje terapije je 7 dana. Po potrebi može se produžiti do 14 dana.

Doziranje

Odrasli i deca starija od 10 godina (telesne mase veće od 50 kg)

Preporučena doza za odrasle je 200-400 mg dnevno u zavisnosti od težine infekcije, kao pojedinačna doza ili podeljena u dve jednake doze.

Lek Cefapan je dostupan u jačini od 400 mg. Za postizanje doze od 200 mg treba uzeti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu Republike Srbije.

Stariji pacijenti

Starijim pacijentima se mogu primeniti iste doze koje se preporučuju za odrasle. Potrebno je proceniti funkciju bubrega i prilagoditi dozu u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (videti „Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega”).

Deca mlađa od 10 godina

Primena leka Cefapan, 400 mg, film tableta se ne preporučuje kod dece mlađe od 10 godina. Kod ove uzrasne grupe preporučuje se primena cefiksima u obliku oralne suspenzije.

Bezbednost i efikasnost primene cefiksima nije utvrđena kod dece mlađe od 6 meseci.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Cefapan se može primenjivati kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 20 mL/min ili većim, primenjuju se uobičajene doze i režim doziranja. Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 20 mL/min, kao i kod pacijenata koji su na hroničnoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi ili hemodijalizi, preporučuje se da se ne prelazi doza od 200 mg jednom dnevno.

Način primene:

Za oralnu upotrebu.

Prisustvo hrane ne utiče značajno na resorpciju cefiksima.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na cefiksim, cefalosporinske antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Encefalopatija

Beta-laktami, uključujući cefiksim, mogu povećati rizik za razvoj encefalopatije (koja uključuje pojavu konvulzija, zbunjenosti, oštećenja svesti, poremećaje kretanja), posebno u slučaju predoziranja ili oštećenja funkcije bubrega.

Teške neželjene reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži kao što su toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS sindrom) prijavljeni su kod nekih pacijenata koji su koristili cefiksim. U slučaju da dođe do ispoljavanja neželjenih reakcija na koži, primena leka cefiksim se mora prekinuti i primeniti odgovarajuća terapija i/ili preduzeti odgovarajuće mere.

Lek Cefapan treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na druge lekove.

Preosetljivost na peniciline

Kao i ostali cefalosporini i cefiksim se treba primenjivati veoma oprezno kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na peniciline, jer postoje podaci o delimično ukrštenoj preosetljivosti između penicilina i cefalosporina.

Zabeleženi su slučajevi teških neželjenih reakcija (uključujući i anafilaksu) na obe grupe lekova. Ukoliko dođe do pojave alergijske reakcije pri primeni cefiksima, potrebno je prekinuti primenu leka i primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Hemolitička anemija

Prilikom primene cefalosporina (kao klase antibiotika) prijavljena je lekom izazvana hemolitička anemija, koja je uključivala i teške slučajeve sa smrtnim ishodom. Takođe su prijavljeni slučajevi hemolitičke anemije nakon ponovne primene cefalosporina kod pacijenata koji su prethodno već imali hemolitičku anemiju izazvanu cefalosporinima (uključujući i cefiksim).

Akutna insuficijencija bubrega

Kao i drugi cefalosporini, cefiksim može da dovede do akutne insuficijencije bubrega, uključujući tubulointersticijalni nefritis kao osnovno patološko stanje. Kada dođe do akutne insuficijencije bubrega, terapiju cefiksimom treba prekinuti i preduzeti odgovarajuću terapiju i/ili mere.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Cefapan treba primenjivati veoma oprezno kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega (videti „Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega”).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene cefiksima kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi nije utvrđena.

Terapija antibioticima širokog spektra dejstva menja fiziološku floru u kolonu i omogućava rast klostridija. Studije su pokazale da je toksin koji proizvodi *Clostridium difficile* primarni razlog pojave dijareje izazvane antibioticima. Pseudomembranozni kolitis je povezan sa upotrebom antibiotika širokog spektra dejstva (uključujući makrolide, polusintetske peniciline, linkozamide i cefalosporine); zato je veoma važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja kao posledica primene antibiotika. Simptomi pseudomembranoznog kolitisa se mogu javiti tokom ili nakon terapije antibiotikom.

Terapija pseudomembranoznog kolitisa obuhvata sigmoidoskopiju, odgovarajuća bakteriološka ispitivanja, nadoknadu tečnosti, elektrolita i proteina. Ukoliko se kolitis nastavi i nakon obustavljanja primene antibiotika, ili ako su simptomi veoma teški, vankomicin oralno primenjen je lek izbora za pseudomembranozni kolitis izazvan *C. difficile*. Drugi uzroci kolitisa treba da se isključe.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antikoagulansi

Kao i kod ostalih cefalosporina, kod nekoliko pacijenata koji su primenjivali cefiksim je zabeleženo produženje protrombinskog vremena. Zato je potreban oprez kod pacijenata koji primenjuju antikoagulantnu terapiju.

Cefiksim treba da se primenjuje sa oprezom kod pacijenata koji primaju kumarinski tip antikoagulansa, npr. varfarin, kalijum. S obzirom na to da cefiksim može pojačati delovanje antikoagulanasa, može se javiti produženje protrombinskog vremena sa ili bez krvarenja.

Drugi oblici interakcija

Lažno pozitivna reakcija na glukozu u urinu može se javiti ako se koriste Benedict-ov ili Fehling-ov rastvor, tablete bakar sulfata, ali ne i sa testovima zasnovanim na enzimskim reakcijama glukoza-oksidade.

Lažno pozitivni direktni *Coombs*-ov test zabeležen je tokom lečenja cefalosporinskim antibioticima. Posebno je važno utvrditi da li je pozitivan *Coombs*-ov test posledica uzimanja leka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ispitivanja uticaja na reproduktivne karakteristike su sprovedena kroz studije na miševima i pacovima sa dozama cefiksima do 400 puta većim od doza upotrebljenih kod ljudi. Ova ispitivanja nisu pružila dokaze da

primena ovog leka dovodi do poremećaja plodnosti ili negativnog uticaja na fetus. Kod kunića, sa dozama do 4 puta većim od doza upotrebljenih kod ljudi, nije bilo dokaza da je cefiksim teratogen; zabeležena je učestala pojava pobačaja i smrti majke što je očekivana posledica poznate preosetljivosti kunića na promene mikroflore creva izazvane antibioticima. Ne postoje odgovarajuća dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica. Lek Cefapan zato ne treba primenjivati kod trudnica i dojilja, osim ukoliko lekar smatra da je to neophodno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U slučaju pojave neželjenog dejstva kao što je encefalopatija (koja može da uključuje konvulzije, konfuziju, oštećenje svesti, poremećaje kretanja), pacijent ne treba da upravlja vozilima niti da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Cefiksim se uglavnom dobro podnosi. Najveći deo neželjenih reakcija koja su prijavljena tokom kliničkih studija su blaga i prolazna.

Navedene su sledeće neželjene reakcije:

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Eozinofilija Hipereozinofilija Agranulocitoza Leukopenija Neutropenija Granulocitopenija Hemolitička anemija Trombocitopenija Trombocitoza
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Bol u abdomenu Dijareja* Dispepsija Mučnina Povraćanje Nadutost
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Žutica
<i>Infekcije i infestacije</i>	Pseudomembranozni kolitis
<i>Ispitivanja</i>	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze Povećane vrednosti alanin aminotransferaze Povećane vrednosti bilirubina u krvi Povećane vrednosti uree u krvi Povećane vrednosti kreatinina u krvi
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica, glavobolja Prijavljeni su slučajevi konvulzija pri terapiji cefalosporinima uključujući cefiksim (učestalost nepoznata) ** Beta-laktami, uključujući cefiksim, mogu da povećaju rizik za razvoj encefalopatije (koja uključuje pojavu konvulzija, zbunjenosti, poremećaj svesti, poremećaje kretanja), posebno u slučaju predoziranja ili insuficijencije bubrega (učestalost nepoznata)**
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Dispneja

<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Akutna insuficijencija bubrega uključujući tubulointersticijalni nefritis kao osnovno patološko stanje
<i>Poremećaji imunsog sistema</i>	Anafilaktička reakcija Reakcija slična serumskoj bolesti Povišena telesna temperatura izazvana lekom Artralgija Angioedem Urtikarija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip Pruritus Otok lica Stevens-Johnson-ov sindrom Eritema multiforme Toksična epidermalna nekroliza Osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Pireksija
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Genitalni pruritus Vaginitis

Prethodno navedene neželjene reakcije su se javile tokom kliničkih studija i/ili tokom postmarketinškog praćenja.

*Dijareja je obično povezana sa primenom većih doza. Neki slučajevi umerene do teške dijareje su prijavljeni, što je ponekad opravdavalo prekid terapije. Terapiju lekom Cefapan treba prekinuti ukoliko se javi uporna dijareja.

**Ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoji rizik od encefalopatije u slučajevima primene beta-laktamskih antibiotika, uključujući cefiksim, naročito u slučaju predoziranja ili insuficijencije bubrega.

Neželjena dejstva koja su se javila pri primeni doze do 2 g cefiksima, kod zdravih osoba nisu se razlikovala po profilu od onih uočenih kod pacijenata lečenih preporučenim dozama. Cefiksim se ne može eliminisati u klinički značajnom obimu pomoću dijalize.

Ne postoji specifični antidot. Preporučuju se opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; cefalosporini, treće generacije
ATC šifra: J01DD08

Cefiksim je cefalosporin treće generacije koji se primenjuje oralno. Pokazuje značajnu *in vitro* baktericidnu efikasnost prema širokom spektru Gram pozitivnih i Gram negativnih organizama.

Klinička efikasnost cefiksima je potvrđena kod infekcija izazvanih najčešćim patogenim bakterijama kao *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), *Branhamella catarrhalis* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), i *Enterobacter species*. Cefiksim je izuzetno stabilan u prisustvu beta-laktamaza.

Većina sojeva enterokoka (*Streptococcus faecalis*, grupa D streptokoka) i stafilokoka (uključujući koagulaza pozitivne i negativne sojeve, kao i meticilin otporne sojeve) je otporna na cefiksim. Takođe, većina sojeva *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridia* je otporna na cefiksim.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsolutna bioraspoloživost cefiksima nakon oralne primene je u rasponu od 22-54%. Prisustvo hrane ne menja značajno resorpciju, zato primena cefiksima nije povezana sa uzimanjem obroka.

Rezultati dobijeni u *in vitro* studijama pokazuju da se koncentracije, u serumu ili urinu ≥ 1 mikrograma/mL, mogu smatrati odgovarajućim za uobičajene patogene za koje je cefiksim efikasan. Maksimalne koncentracije u serumu nakon primene preporučenih doza za odrasle ili za decu iznose između 1,5 i 3 mikrograma/mL. Nakon ponovljenog doziranja ne dolazi do akumulacije cefiksima ili je ona veoma mala.

Upoređivana je farmakokinetika cefiksima kod zdravih starijih ispitanika (starijih od 64 godine) i mlađih dobrovoljaca (11-35 godina) nakon primene 400 mg cefiksima, jednom dnevno, tokom 5 dana. Srednje vrednosti C_{max} i PIK su bile blago povećane kod starijih ispitanika, što pokazuje da se kod starijih pacijenata mogu primeniti identične doze kao i u opštoj populaciji.

Cefiksim se uglavnom izlučuje nepromenjen urinom; smatra se da je glomerularna filtracija osnovni mehanizam izlučivanja. Nisu izolovani metaboliti cefiksima u serumu ili urinu kod ljudi.

Vezivanje za proteine plazme je potvrđeno kako u serumu kod ljudi, tako i u serumu životinjskih modela. Cefiksim se uglavnom veže za albuminsku frakciju, dok slobodna frakcija iznosi približno 30%. Vezivanje za proteine plazme zavisi od koncentracija cefiksima u serumu jedino kod veoma velikih koncentracija, koje se ne postižu pri primeni uobičajenih doza.

Transfer 14C- označenog cefiksima kroz mleko pacova na mladunčad je bio izuzetno mali (približno 1,5% od sadržaja cefiksima u majčinom telu). Ne postoje raspoloživi podaci o izlučivanju cefiksima u majčino mleko kod ljudi. Placentarni prelaz označenog cefiksima bio je veoma mali kod gravidnih pacova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema pretkliničkih podataka koji bi bili relevantni za onoga ko propisuje lek, pored onih koji se nalaze u drugim odeljcima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat

- Skrob, preželatizovan
- Celuloza, mikrokristalna
- Magnezijum-stearat

Film obloga:

- *Opadry White* 03G58632, *sastav*: HPMC 2910/ hipromeloza 6cP, titan-dioksid, makrogol/PEG 3350 i triacetin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Cefapan, 400 mg, film tablete, PVC-Aclar/Alu blister: 24 meseca

Cefapan, 400 mg, film tablete, PVC-PVdC/Alu blister: 12 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (*PVC-Aclar/Alu* ili *PVC-PVdC/Alu*) u kome se nalazi 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01269-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.