

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PANCEF

400 mg film tablete

cefiksima

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg cefiksima (u obliku cefiksim, trihidrata).

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, slabo kremaste do bijele boje, sa prelomnom crtom sa jedne strane.

Tableta se može podijeliti na jednake dijelove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Pancef je oralno aktivan cefalosporinski antibiotik koji ima in vitro izraženu baktericidnu aktivnost protiv širokog spektra Gram-pozitivnih i Gram-negativnih organizama.

Indikovano je za liječenje sljedećih akutnih infekcija kada su uzrokovane osjetljivim mikroorganizmima:

Infekcije gornjeg respiratornog sistema (IGRS): npr. otitis media i druge IGRS za koje je poznato ili se sumnja da je uzročnik otporan na druge uobičajeno korištene antibiotike ili gdje neuspjeh liječenja može da nosi značajan rizik.

Infekcija donjeg respiratornog sistema: npr. bronhitis.

Infekcije urinarnog sistema: npr. cistitis, cistouretritis, nekomplikovani pijelonefritis.

Klinička efikasnost je dokazana kod infekcija uzrokovanih uobičajenim patogenima, uključujući *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus piogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* vrste, *Haemophilus influenzae* (pozitivna i negativna na beta-laktamazu), *Branhamella catarrhalis* (pozitivna i negativna na beta-laktamazu) i *Enterobacter* vrste. Pancef je veoma stabilan u prisustvu enzima beta-laktamaze.

Većina sojeva enterokoka (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* grupe D) i stafilokoka (uključujući pozitivne i negativne sojeve na koagulazu i sojeve rezistentne na meticilin) je otporna na Pancef. Pored toga, većina sojeva *Pseudomonas*, *Bacteriodes fragalis*, *Listeria monocitogenes* i *Clostridia* je otporna na Pancef.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Odobreno
ALMBIH
28.3.2023.

Doziranje

Odrasli i djeca starija od deset godina ili teža od 50 kg

Preporučena doza je 200 - 400 mg dnevno u zavisnosti od težine infekcije, kao pojedinačna oralna doza ili podijeljeno u dvije jednake oralne doze.

Djeca mlađa od 10 godina:

Pancef 400 mg film tablete se ne preporučuju za upotrebu kod djece mlađe od 10 godina. Umjesto tableta potrebno je da koristite Pancef granule za oralnu suspenziju. Bezbjednost i efikasnost cefiksima nije utvrđena kod djece mlađe od 6 meseci.

Stariji pacijenti

Starijim pacijentima se mogu primijeniti iste doze koje se preporučuju za odrasle. Potrebno je utvrditi funkciju bubrega, te prilagoditi dozu u slučaju teškog oštećenja bubrega.

Doziranje prilikom oštećenja funkcije bubrega

Lijek Pancef se smije primijeniti prilikom oštećenja funkcije bubrega. Uobičajene doze i raspored doziranja mogu se primijeniti kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 20 ml/min ili većim. Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 20 ml/min, preporučuje se da se ne prelazi doza od 200 mg jednom na dan. Za doze i raspored uzimanja lijeka kod pacijenata koji su na hroničnoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi ili hemodijalizi treba pratiti preporuke koje su iste kao i kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min.

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

Prisustvo hrane ne utiče značajno na resorpciju cefiksima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Encefalopatija

Beta-laktami, uključujući cefiksim, predisponiraju pacijenta na rizik od encefalopatije (koji može uključivati konvulzije, konfuziju, poremećaj svijesti, poremećaje kretanja), posebno u slučaju predoziranja ili oštećenja funkcije bubrega.

Teške kožne neželjene reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) u vezi sa upotrebom cefiksima. Pacijente treba obavijestiti o znacima i simptomima ozbiljnih kožnih manifestacija i pažljivo ih pratiti. Liječenje treba prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, lezija sluzokože ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti kože.

Lijek Pancef treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na druge lijekove.

Preosjetljivost na peniciline

Cefiksim treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na druge lijekove naročito kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na peniciline, jer postoje podaci o ukrštenoj preosjetljivosti između penicilina i cefalosporina.

Pojavile su se ozbiljne reakcije (uključujući i anafilaksu) na obje grupe lijekova. Ukoliko se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i po potrebi preduzeti adekvatne mjere.

Hemolitička anemija

Hemolitička anemija inducirana lijekovima, uključujući teže slučajeve sa smrtnim ishodom, je opisana za cefalosporine (kao klasu). Ponavljanje hemolitičke anemije nakon ponovnog davanja cefalosporina, kod pacijenata sa anamnezom hemolitičke anemije izazvanom cefalosporinima (uključujući cefiksim) - je takođe opisano.

Akutno zatajenje bubrega

Kao i kod ostalih cefalosporina, cefiksim može urokovati akutno zatajenje bubrega, uključujući tubulointersticijski nefritis kao osnovno patološko stanje. Ako dođe do akutnog zatajenja bubrega, liječenje cefiksimom se mora prekinuti te se trebaju provesti odgovarajuće mjere i/ili liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

Cefiksim je potrebno primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega jer je potrebno prilagoditi doziranje cefiksima (pogledati dio 4.2 „Doziranje prilikom oštećenja funkcije bubrega”).

Pedijatrijska upotreba

Bezbjednost cefiksima kod prijevremeno rođenih beba ili novorođenčadi nije utvrđena (pogledati dio 4.2).

Kolitis povezan sa upotrebom antibiotika

Terapija sa široko-spektralnim antibioticima mijenja normalnu bakterijsku floru u kolonu i omogućava rast klostridija. Studije su pokazale da je toksin koji proizvodi *Clostridium difficile* primarni razlog za pojavu dijareje izazvane antibioticima.

Pseudomembranozni kolitis udružen je sa upotrebom široko-spektralnih antibiotika (uključujući makrolide, polusintetske peniciline, linkozamide i cefalosporine); veoma je važno da se ustanovi njegova dijagnoza kod pacijenata kod kojih se razvila dijareja nakon upotrebe antibiotika. Simptomi pseudomembranoznog kolitisa mogu se javiti tokom ili nakon terapije antibiotikom.

Terapija pseudomembranoznog kolitisa obuhvata sigmoidoskopiju, adekvatna bakteriološka ispitivanja, primjenu tečnosti, elektrolita i proteina. Ukoliko se kolitis ne povlači nakon prekida antibiotika, ili ako su simptomi veoma ozbiljni, oralni vankomicin je lijek izbora za pseudomembranozni kolitis izazvan *Clostridium difficile*. Drugi uzroci kolitisa moraju se isključiti.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antikoagulansi

Kao i kod ostalih cefalosporina, produžetak protrombinskog vremena zabilježen je kod nekoliko pacijenata koji su primali cefiksim. Stoga je potreban oprez kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju.

Cefiksim se treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata koji se istovremeno liječe kumarinskim antikoagulantima, npr varfarin. S obzirom na to da cefiksim može pojačati efekte antikoagulansa, tokom liječenja cefiksimom može se pojaviti produženo protrombinsko vrijeme sa krvarenjima ili bez njih.

Ostale interakcije

Lažno pozitivna reakcija na glukozu u urinu može se javiti sa određenim testovima (Benediktov ili Felingov rastvor, tablete bakar-sulfata), ali ne sa testovima baziranim na enzimatskim reakcijama glukoza-oksidaze.

Lažno pozitivni direktni Kumbsov test zabilježen je tokom liječenja cefalosporinskim antibioticima. Posebno je važno razlikovati da li je pozitivan Kumbsov test posljedica uzimanja lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Reproduktivne studije sprovedene su na miševima i pacovima sa dozama cefiksima do 400 puta višim od humanih doza i nisu pronađeni dokazi o poremećajima plodnosti ili štetnosti za fetus. Kod zečeva, sa dozama do četiri puta višim od humanih doza, nije bilo dokaza teratogenog djelovanja; bila je učestala pojava pobačaja i smrti majke što je očekivana posljedica poznate preosjetljivosti zečeva na promjene mikroflore crijeva izazvane antibioticima.

Ne postoje dobro kontrolisana ispitivanja na trudnicama. Cefiksim se stoga ne bi smio primjenjivati kod trudnica i dojilja, osim ukoliko ljekar smatra da je neophodno.

4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

U slučaju neželjenih djelovanja kao što je encefalopatija (koja mogu uključivati konvulzije, konfuziju, poremećaj svijesti, poremećaje kretanja), pacijenti ne bi trebali voziti ili upravljati mašinama.

4.8 Neželjena djelovanja

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

Sljedeća neželjena djelovanja (poželjni termin# ili ekvivalent) smatraće se navedenim:

<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	eozinofilija hipereozinofilija agranulocitoza leukopenija neutropenija granulocitopenija hemolitička anemija trombocitopenija trombocitoza
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	bol u abdomenu dijareja* probavne smetnje mučnina povraćanje nadutost
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	žutica
Infekcije i infestacije:	pseudomembranozni kolitis vaginitis
<u>Pretrage:</u>	povišenje aspartat aminotransferaze povišenje alanin aminotransferaze povišenje bilirubina u krvi povišenje uree povišenje kreatinina
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	glavobolja, vrtoglavica. Prijavljeni su slučajevi konvulzija u toku upotrebe cefalosporina uključujući cefiksim (nepoznata učestalost) ** Beta-laktami, uključujući cefiksim, predisponiraju pacijenta na rizik od encefalopatije (koji može uključivati konvulzije, konfuziju, poremećaj svijesti, poremećaje kretanja), posebno u slučaju predoziranja ili oštećenja funkcije bubrega

	(nepoznata učestalost) **
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</u>	dispneja
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:</u>	akutno zatajenje bubrega, uključujući tubulointersticijski nefritis (pogledati dio 4.4)
<u>Poremećaji imunološkog sistema:</u>	anafilaktička reakcija angioedem reakcija slična serumskoj bolesti
<u>Poremećaji kožnog i podkožnog tkiva:</u>	osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS) eritema multiforme Stevens-Johnson-ov sindrom toksična epidermalna nekroliza urtikarija osip kože pruritus akutna generalizovana egzematозна pustuloza (AGEP) (pogledati dio 4.4)
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	groznica izazvana upotrebom lijeka artralgija pireksija edem lica genitalni svrbež

Gore navedena neželjena djelovanja primijećena su tokom kliničkih studija i/ili tokom postmarketinškog praćenja.

poželjni termin u MedDRA (v.14.0)

*Dijareja se često povezuje s većim dozama lijeka. Prijavljeni su slučajevi umjereno teške do teške dijareje, što je povremeno rezultiralo prekidom terapije. Potrebno je prekinuti primjenu Pancefa ako dođe do značajne dijareje.

** Ne može biti procijenjeno na osnovu dostupnih podataka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Postoji rizik od encefalopatije u slučajevima primjene beta-laktamskih antibiotika, uključujući cefiksime, posebno u slučaju predoziranja ili oštećenja bubrega

Neželjena djelovanja koja se javljaju primjenom doze do 2 g cefiksima, kod normalnih pacijenata ne razlikuju se od profila koji je primijećen kod pacijenata koji primaju preporučenu dozu.

Cefiksime se ne uklanja dijalizom iz cirkulacije u značajnim količinama
Nema specifičnih antidota. Preporučuju su opšte suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Cefalosporin treće generacije
Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): J01DD08

Cefiksime je oralni cefalosporin treće generacije sa značajnom baktericidnom efikasnošću prema širokom spektru gram-pozitivnih i gram-negativnih organizama.

Klinička efikasnost cefiksima potvrđena je 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), *Branchamella catarrhalis* (beta-laktamaza pozitivni i negativni sojevi), i *Enterobacter species*. Lijek je otporan na hidrolitičko djelovanje velikog broja beta-laktamaza.

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

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsolutna oralna bioraspodjelivost cefiksima je u opsegu od 22% do 54%. Prisustvo hrane ne mijenja značajno resorpciju, stoga primjena cefiksima nije povezana sa primjenom obroka.

Rezultati dobijeni u *in vitro* studijama pokazuju da se serumske ili urinarne koncentracije $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ mogu smatrati odgovarajućim za uobičajene patogene za koje je cefiksime efikasan. Maksimalne serumske koncentracije nakon primjene preporučenih doza za odrasle ili za djecu iznose između 1,5 $\mu\text{g/ml}$ i 3 $\mu\text{g/ml}$. Nakon ponovljenog doziranja ne dolazi do akumulacije cefiksima ili je ona vrlo mala.

Upoređivana je farmakokinetika cefiksima kod zdravih starijih lica (koja imaju više od 64 godine) i mlađih dobrovoljaca (od 11 do 35 godina) poslije primjene 400 mg cefiksima, jednom dnevno, tokom pet dana. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC su bile blago povišene kod starijih lica, što pokazuje da stariji mogu primiti identične doze kao i ostala populacija.

Cefiksime se uglavnom izlučuje nepromijenjen urinom. Smatra se da je glomerularna filtracija osnovni mehanizam izlučivanja. Metaboliti cefiksima nisu izolovani iz ljudskog seruma ili urina.

Vezivanje za proteine plazme potvrđeno je u ljudskom serumu, ali i u serumu životinjskih modela. Cefiksime se uglavnom veže za albuminsku frakciju, dok slobodna frakcija iznosi približno 30%. Vezivanje za proteine plazme zavisi od serumskih koncentracija cefiksima jedino kod vrlo visokih koncentracija, koje se ne postižu pri primjeni uobičajenih doza.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje dodatni neklinički podaci od značaja za ljekara koji propisuje lijek uz one koji su već opisani u drugim dijelovima Sažetka karakteristika lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro

Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, preželatinizovani;
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Želatin;
Skrob, kukuruzni;
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat.

Film obloga

Hipromeloza;
Makrogol 4000;
Titan-dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister. Svaki blister sadrži 5 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 5 tableta (1 blister) ili 10 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Film tableta, 5 x 400 mg: 04-07.3-2-12768/21 od 28.03.2023. godine
Film tableta, 10 x 400 mg: 04-07.3-2-12769/21 od 28.03.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

28.03.2023 godine

Odobreno
ALMBIH
28.3.2023.