

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Cefapan 100 mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju, 100 mL

INN: cefiksim

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Cefapan, 100 mg/5 mL, prašak za oralnu suspenziju:*

5 mL oralne suspenzije sadrži:

cefiksim            100 mg

(u obliku cefiksim, trihidrata)

Lijek Cefapan, prašak za oralnu suspenziju sadrži 2,33 g saharoze u 5 mL pripremljene suspenzije.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Skoro bijeli do blijedo žut obojeni granulirani prašak sa ukusom jagode i guarane.

Rekonstituisana suspenzija. Svijetložuta suspenzija sa ukusom jagode i guarane nakon rekonstitucije sa vodom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapeutske indikacije

Cefapan je indikovano za liječenje infekcija izazvanih mikroorganizmima osjetljivim na cefiksim, a naročito:

- infekcije gornjih disajnih puteva (faringitis, tonzilitis);
- ORL infekcije (upala srednjeg uha itd.);
- infekcije donjih disajnih puteva (upala pluća, bronhitis);
- infekcije bubrega i mokraćnih puteva.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Pedijatrijska populacija

Kod djece, preporučena doza cefiksima u suspenziji od 2% je 8 mg/kg/ dan u jednoj aplikaciji, tj. prema težini (vidi sljedeći dijagram):

TEŽINA (KG)	DNEVNA DOZA (MG)	DNEVNA DOZA (ML)
10	80	4
12,5	100	5
15	120	6
17,5	140	7
20	160	8
22,5	180	9
25	200	10
27,5	220	11
30	240	12

#### Način primjene

CEFAPAN se može uzimati nezavisno od obroka, kako za vrijeme tako i između obroka. Na osnovu eksperimentalnih kliničkih podataka, 7 dana terapije cefiksimom može biti dovoljno za liječenje većine infekcija. U teškim slučajevima cefiksim se takođe može koristiti 14 dana.

U pakovanju se nalazi providna kašičica za mjerenje 5 mL, sa graduacijom, koja omogućava precizno doziranje lijeka i providna čašica za mjerenje, sa graduacijom, koja služi za rekonstituciju suspenzije (vidjeti odjeljak 6.5).

#### *Posebne šeme doziranja*

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <20 ml / min, u ambulantnoj peritonealnoj dijalizi ili hemodijalizi, maksimalna preporučena doza je 200 mg jednom dnevno. Uglavnom nisu potrebni posebni režimi doziranja kod osoba sa klirensom kreatinina > 20 ml / min, kod starijih osoba i kod osoba sa hepatičkom insuficijencijom. Za uputstva o otvaranju boce i pripremi suspenzije, pogledajte odjeljak 6.6

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.

Lijek je takođe kontraindikovano kod osoba sa preosjetljivošću na peniciline i cefalosporine (vidjeti dio 4.4).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti za upotrebu**

##### Ozbiljne kožne neželjene reakcije

Zabilježene su ozbiljne neželjene reakcije na koži kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom i kožni eritem uzrokovan lijekovima sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) kod nekih pacijenata liječenih cefiksimom. Kada se jave ozbiljne reakcije kože, terapiju cefiksimom treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju i/ili mjere predostrožnosti.

##### Preosjetljivost

Prije početka liječenja cefiksimom, mora se uzeti tačna anamneza da bi se evidentirale eventualne prethodne reakcije preosjetljivosti na cefalosporine, peniciline ili druge lijekove. Cefiksim treba koristiti sa oprezom kod osoba alergičnih na peniciline. Djelimična unakrsna alergičnost između penicilina i

cefalosporina identifikovana je i in vivo (kod ljudi) i in vitro i, iako su rijetki, zabilježeni su slučajevi pacijenata koji su pokazali i anafilaktičke reakcije, naročito poslije parenteralne primjene. Antibiotike treba davati s oprezom svim onim pacijentima koji su doživjeli pojavu alergije, posebno u pogledu lijekova. Pojava svake alergijske reakcije zahtjeva obustavu liječenja.

#### Izmjene crjevne bakterijske flore

Dugotrajna upotreba antibiotika može prouzrokovati razvoj neosjetljivih klica i naročito izmjenu normalne flore debelog crijeva uz moguću pojavu klostridije odgovorne za pseudomembranozni kolitis. Blagi slučajevi pseudomembranoznog kolitisa mogu se povući sa prekidom liječenja. Ako se kolitis ne smanji sa usvajanjem ovih mjera, mora se davati oralno vankomicin, što predstavlja antibiotik izbora u slučaju pseudomembranoznog kolitisa. U srednje teškim ili teškim oblicima, liječenje će biti dopunjeno davanjem elektrolitnih rastvora i proteina. Mora se apsolutno izbjeći istovremena upotreba lijekova koji smanjuju peristaltiku. Antibiotici širokog spektra se moraju primijenjivati sa oprezom kod pacijenata sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja, posebno kolitisa.

#### Laboratorijska ispitivanja

Upotrebom cefiksima povremeno su primijećene promjene, ma koliko neznatne i reverzibilne, vrijednosti parametara koji se odnose na funkcije jetre, jetre, bubrega i krvi (trombocitopenija, leukopenija i eozinofilija).

#### Akutno zatajenje bubrega

Kao i kod ostalih cefalosporina, cefiksim može da izazove akutno zatajenje bubrega, uključujući tubulointersticijalni nefritis kao osnovno patološko stanje. Ako dođe do akutnog zatajenja bubrega, treba prekinuti cefiksim i preduzeti odgovarajuće mjere i / ili terapije.

#### Bubrežno oštećenje

Kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom, na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi doziranje cefiksimom treba na odgovarajući način smanjiti (vidjeti odjeljak 4.2).

#### Epileptični napadi kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Mnogi cefalosporini su uzrokovali razvoj napada, posebno kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, kada doza nije smanjena. Kada se pojave napadi, primjenu cefiksima treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće liječenje i / ili mjere.

#### Antimikrobna rezistencija

Liječenje cefiksimom može povećati rizik od razvoja bakterijske rezistencije sa ili bez očigledne kliničke superinfekcije.

#### Superinfekcija

Kao i drugi antibiotici, produžena upotreba može povremeno izazvati porast neosjetljivih organizama. Ako se dogodi superinfekcija, treba započeti odgovarajuću terapiju.

#### Anemija

Opisani su slučajevi hemolitičke anemije, uključujući teške slučajeve sa smrtnim ishodom, nakon liječenja lijekovima iz klase cefalosporina. Zabilježene su i ponavljajuće epizode hemolitičke anemije nakon primjene cefalosporina kod pacijenata koji su prethodno razvili hemolitičku anemiju nakon prve primjene cefalosporina (uključujući cefiksim).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost cefiksima kod djece težine manje od 10 kg nije utvrđena.

#### **4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

##### Kumarinski antikoagulansi

Cefiksim treba davati s oprezom kod pacijenata liječenih kumarinskim antikoagulansima, npr. varfarinom. Pošto cefiksim može da poveća efekte antikoagulansa, može doći do povećanja protrombinskog vremena sa ili bez krvarenja.

##### Drugi oblici interakcije

Davanje cefalosporina, kao što je cefiksim, može uticati na rezultate nekih laboratorijskih ispitivanja, uzrokujući lažne pozitivne vrijednosti glikozurije metodama Benedikta, Felingia i "Klinitesta" (ali ne enzimatskim metodama). Preporučuje se upotreba testova glukoze na osnovu enzimskih reakcija glukozida oksidaze. Zabilježena je pozitivnost Coombsovog testa (ponekad lažna) tokom liječenja cefalosporinima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje u trudnoći**

Tokom trudnoće i dojenja proizvod treba davati u slučajevima stvarne potrebe, pod direktnim nadzorom ljekara. Posebno, iako nije dokazano embriotoksično delovanje, primjenu cefeksima treba izbegavati kao predostrožnost u prva tri mjeseca trudnoće.

##### Laktacija

Nema podataka o prelasku lijeka u majčino mlijeko.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Lijek ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Kod cefalosporina, neželjeni efekti su u suštini ograničeni na gastrointestinalne poremećaje i, povremeno, pojave preosjetljivosti. Mogućnost pojave poslednjih je veća kod osoba koje su ranije imale reakcije preosjetljivosti i kod osoba sa istorijama alergije, alergije na seno, urtikarije i alergijske astme. Sljedeće reakcije su rijetko prijavljene tokom terapije cefiksimom:

- Infekcije i infestacije: otpornost patogena, pseudomembranozni kolitis.
- Poremećaji krvi i limfnog sistema: prolazna neutropenija, granulocitopenija, trombocitopenija i eozinofilija.
- Zabilježeni su slučajevi hemolitičke anemije nakon liječenja cefalosporinima.
- Poremećaji imunog sistema: reakcije slične serumskoj bolesti, epilepsiji, artralgiji i groznici od lijekova.
- Poremećaji nervnog sistema: glavobolja, vrtoglavica.
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: dispneja.
- Gastrointestinalni poremećaji: glositis, mučnina, povraćanje, gorušica, bol u želucu, proliv i dispepsija. Prelazak na davanje dva puta dnevno (200 mg dva puta dnevno) može prevazići problem dijareje. Pojava jake i dugotrajne dijareje povezana je sa upotrebom raznih antibiotika. Ako kolonoskopska pretraga potvrdi dijagnozu, antibiotik koji se koristi mora se

odmah prekinuti i uspostaviti liječenje vankomicinom per os. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindikovani.

- Hepatobilijarne patologije: žutica.
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: urtikarija, osip na koži, svrab, multiformni eritem, Steven Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritem od lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).
- Bubrežne i mokraćne patologije akutno zatajenje bubrega - uključujući tubulointersticijalni nefritis kao osnovno patološko stanje.
- Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene: groznica, edem lica.
- Dijagnostički testovi: prolazno povećanje serumske transaminaze (ALT, AST), alkalne fosfataze i ukupnog nivoa bilirubina, prolazno povećanje koncentracije azota u urinu i koncentracije kreatinina u serumu. Ostale prijavljene reakcije bile su: anoreksija, Candida vaginitis.

### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### **4.9 Predoziranje**

Ne postoji specifičan protivotrov. Preporučuju se opšte mjere podrške. Cefiksim se ne eliminiše iz cirkulacije u značajnim količinama dijalizom. Do 2 grama dnevno, kod zdravih dobrovoljaca lijek je imao isti profil podnošljivosti primijećen i kod pacijenata liječenih preporučenim terapijskim dozama.

### **5.1 Farmakodinamski podaci**

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijek za sistemsku upotrebu, pripada klasi cefalosporina.

ATC šifra: J01DD08

Mehanizam delovanja: Cefiksim je novi cefalosporin za oralnu upotrebu koji karakteriše baktericidna aktivnost širokog spektra i visoka otpornost na hidroliznu aktivnost beta-laktamaze. Baktericidna aktivnost cefiksima nastaje usled inhibicije sinteze bakterijske ćelije. Aktivan je in vitro protiv širokog spektra klinički značajnih gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroba. Cefiksim je posebno aktivan protiv sljedećih rodova: Streptococcus (isključujući enterokoke), Haemophilus, Branhamella, Neisseria, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pasteurella, Providencia, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Serratia. Umesto toga, uglavnom su otporni na cefiksim: Pseudomonas sp., Staphilococcus sp., Listeria monocitogens, Bacteroides fragilis i Clostridium sp.

### **5.2 Farmakokinetički podaci**

Nakon jednokratne oralne primjene od 200 mg u maksimalnoj koncentraciji cefiksima u serumu, to je 3 mg / ml, a taj nivo se dobija u roku od 3 ili 4 sata. Nakon pojedinačne oralne primjene od 400 mg, maksimalna koncentracija u serumu je veća (od 3,5 do 4 mg / ml), čak i ako nema direktne proporcije sa uzetom dozom. Nakon ponovljenog davanja 400 mg dnevno, oralno (jedna ili dvije primjene dnevno) tokom 15 dana, nivo u serumu i dostupnost nije izmijenjena, ovo svedoči o odsustvu nakupljanja lijeka u organizmu . Nakon primjene 8 mg / kg cefiksima u suspenziji, serumske koncentracije slične onima koje su postignute kod odraslih poslije doze od 400 mg dobijaju se kod pedijatrijskih pacijenata. Apsolutna bioraspoloživost cefiksima je približno 50% i ne mijenja se obrokom. U ovom slučaju se vrijeme potrebno za postizanje vrha koncentracije odlaže za oko 1 sat. Pravidna zapremina distribucije je 17 litara.

Kod životinja se raspodjela cefiksima u većini tkiva (osim mozga) koristi u višim koncentracijama tkiva nego u M.I.C. osjetljivih sojeva (0,20 mg / ml). Kinetika eliminacije cefiksima karakteriše poluživot između 3 i 4 sata. Lijek se eliminiše nepromijenjen putem bubrega (od 16 do 25%). Ekstra renalno uklanjanje događa se uglavnom preko bilijarnog trakta. Nisu otkriveni serumski ili mokraćni metaboliti kod ljudi ili životinja. Farmakokinetički parametri su neznatno modifikovani kod starije populacije. Neznatno povećanje koncentracija u serumu, bioraspoloživost i količina izlučenog lijeka (od 15 do 25%) ne zahtijevaju promjene dnevne doze u ovoj određenoj populaciji. Kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <20 ml / min) porast eliminacije u plazmi, poluživot i maksimalne serumske koncentracije zahtijevaju smanjenje doze sa 400 na 200 mg / dan. U slučaju zatajenja jetre, eliminacija se usporava ( $t_4 = 6,4$  h), ali nema potrebe za promjenom dnevne doze.

Vezivanje proteina iznosi oko 70%, uglavnom sa albuminom i nezavisno od koncentracije (u terapijskim nivoima doze).

### 5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nakon oralne primjene, vrijednosti DL50 bile su veće od 10 g/kg kod miša, pacova i zeca. Poslije iv, ip, sc primjene, vrijednosti DL50 bile su veće od 3, 7 i 10 g/kg kod miša i 5, 8, 10 g/kg kod pacova. Otkriveno je da je za Cefiksim utvrđeno da nema teratogenih efekata i da ne utiče na plodnost kod testiranih životinja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

Cefapan 100 mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju, 100 mL

5 mL oralne suspenzije sadrži:

cefiksim            100 mg

(u obliku cefiksim, trihidrata)

### *Pomoćne supstance*

- saharoza
- ksantan guma
- natrijum-benzoat
- silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani
- Aroma jagoda guarana (586997 AP0551):
  - Prirodne identične arome
  - Prirodne arome
  - Kukuruzni maltodekstrin
  - Propilen glikol
  - Voda.

### 6.2 Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3 Rok upotrebe**

2 godine.

Rekonstituisana suspenzija se može čuvati 14 dana na temperaturi do 25 C. Ne čuvati u frižideru.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### **6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije pogledati odjeljak 6.3.

### **6.5 Priroda i sadržaj kontejnera**

Cefapan 100 mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju, 100 mL

Unutrašnje pakovanje lijeka: tamna staklena bočica, "moulded type III" sa polipropilenskim bijelim CR zatvaračem sa "pilfer proof" zaštitom.

Spoljnje pakovanje lijeka: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica, providna kašičica za mjerenje, 5 mL, sa graduacijom, providna čašica za mjerenje, sa graduacijom od 69 mL i Uputstvo za lijek.

### **6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje**

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

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-1-9915/20 od 28.04.2022.