

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEOCEF

100 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju
cefiksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna kašika za doziranje oralne suspenzije (5ml) sadrži 100 mg cefiksima u obliku cefiksim trihidrata. Svaki ml oralne suspenzije sadrži 20 mg cefiksima.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Saharoza- svaki ml oralne suspenzije sadrži 249,6 mg,

Aspartam (E951)- svaki ml oralne suspenzije sadrži 0,5 mg,

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neocef 100 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju je indikovano za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima (pogledati poglavlja 4.4 i 5.1):

- akutne upale srednjeg uha,
- infekcije gornjih dijelova disajnog sistema (faringitis, tonzilitis, akutni sinusitis),
- infekcije donjih dijelova disajnog sistema (akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa i izvanbolnička upala pluća),
- infekcije mokraćnog sistema (akutni cistitis i nekomplikovani akutni pijelonefritis)
- nekomplikovani uretritis i gonokokni cervicitis.

Potrebno je uzeti u razmatranje zvanične nacionalne/lokalne smjernice o pravilnoj primjeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Prisustvo hrane ne mijenja značajno apsorpciju cefiksima zbog čega se ovaj lijek može uzimati uz hranu.

Doziranje

Preporučena doza je 8 mg/kg dnevno, jedanput dnevno.

U pogledu farmaceutskog oblika doziranje se općenito provodi na sljedeći način:

- Djeca od 2-4 godine starosti: 1 kašika za doziranje jedanput dnevno, ili pola kašike za doziranje dva puta dnevno.
- Djeca od 5-8 godina starosti: 2 kašike za doziranje jedanput dnevno, ili 1 kašika za doziranje dva puta dnevno.
- Djeca od 9-12 godina starosti: 3 kašike za doziranje jedanput dnevno, ili 1 + ½ kašika za doziranje dva puta dnevno.

Poremećaj bubrega

Nema dovoljno podataka o primjeni cefiksima kod djece i adolescenata sa poremećajem bubrega te se zbog toga primjena cefiksima ne preporučuje kod ovih grupa bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1, i općenito na beta-laktamske antibiotike.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Neocef se treba upotrebljavati uz oprez tokom trudnoće i dojenja, a potrebno je uzeti u obzir i kontraindikaciju preosjetljivosti na cefiksim ili bilo koju pomoćnu supstancu, te općenito na beta laktamske antibiotike, te smanjenje doze za bolesnike sa poremećajima bubrega.

Cefalosporine treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji su preosjetljivi na peniciline, jer postoje određeni dokazi unakrsne preosjetljivosti penicilina i cefalosporina.

Posebna pažnja se preporučuje kod pacijenata koji su imali bilo kakvu alergijsku reakciju na penicilin ili bilo koji drugi beta laktamski antibiotik, jer se mogu javiti unakrsne reakcije (vidjeti poglavlje 4.3), ukoliko se slučajevi bolesnika koji su imali teške alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke) javljaju u obje terapijske grupe.

Ukoliko se nakon primjene cefiksima jave ozbiljne reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, primjenu cefiksima treba prekinuti odmah te primijeniti odgovarajuće hitne mjere.

Produženo liječenje cefiksimom može uzrokovati prekomjerno razmnožavanje neosjetljivih mikroorganizama.

Liječenje antibioticima širokog spektra utiče na promjenu istovremeno prisutne flore kolona i može uzrokovati prekomjerni rast *Clostridije*. Ispitivanja ukazuju da je toksin koji proizvodi *Clostridium difficile* primarni uzrok dijareje povezane sa upotrebom antibiotika.

Pseudomembranozni kolitis je povezan sa upotrebom antibiotika širokog spektra (makrolidi, polusintetski penicilini, linkozamini i cefalosporini uključujući cefiksim) te je važno razmotriti dijagnozu ove patologije kod bolesnika kod kojih se razvije dijareja uzrokovana antibioticima.

Pacijenti sa pseudomembranoznim kolitisom su bili u životnoj opasnosti zbog razvoja ozbiljne dijareje tokom ili nakon primjene cefiksima, te je zbog toga potrebno da se ovo uzme u obzir (vidjeti poglavlje 4.8). Neophodno je prekinuti upotrebu cefiksima i primijeniti odgovarajuće mjere liječenja. Liječenje pseudomembranoznog kolitisa uključuje sigmoidoskopiju, odgovarajuće ispitivanje bakterija, te nadoknadu tečnosti, elektrolita i proteina. Ukoliko se kolitis ne poboljša nakon prekida primjene lijeka, antibiotik pogodan za liječenje pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog bakterijom *C.difficile* je vankomicin primijenjen oralnim putem. Potrebno je isključiti druge uzročnike pseudomembranoznog kolitisa. Kontraindikovana je primjena agenasa koji inhibiraju peristaltiku.

Pomoćne supstance

Neocef 100 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcije glukoze-galaktoze ili nedostatkom saharozomaltaze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Neocef 100 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju sadrži aspartam.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Antacidi ne utiču značajno na apsorpciju cefiksima. Inhibitor tubularne reapsorpcije, kao što je probenecid, može otežati urinarnu ekskreciju cefiksima, povećavajući vrijednosti C_{max} i AUC₂₄. Salicilati i drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi mogu izmjestiti cefiksim sa plazmatskih proteina, povećavajući koncentraciju slobodne frakcije.

Lažno pozitivne reakcije za glukozu u urinu se mogu javiti sa bakarnim reagensima, ali ne sa testovima zasnovanim na enzimskim reakcijama glukozu oksidaze. Zabilježeni su lažno pozitivni direktni Coombs test, kao općenito kod cefalosporina.

Kod primjene sa cefalosporinima, zabilježeno je produženo protrombinsko vrijeme kod nekih pacijenata, te zato treba biti oprezan kod ovih bolesnika tokom liječenja antikoagulantima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost/trudnoća

Nema podataka o kliničkim ispitivanjima cefiksima kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju direktne ili indirektne štetne efekte koji se tiču reproduktivne toksičnosti (vidjeti poglavlje 5.3). Neophodan je oprez prilikom propisivanja trudnicama. Cefiksim se ne bi trebao propisivati tokom trudnoće, osim ako ljekar smatra da je to neophodno.

Dojenje

Dužina zadržavanja cefiksima izlučenog u majčino mlijeko nije poznata. Ispitivanjima na životinjama dokazano je da se cefiksim izlučuje u majčino mlijeko. Na osnovu koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku, potrebno je donijeti odluku o prestanku dojenja ili prestanku/izbjegavanju liječenja lijekom Neocef. Ipak, dok se ne dobiju daljnja klinička iskustva cefiksim se ne bi trebao propisivati dojiljama.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije opisan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, mogu se javiti neželjena dejstva (vidjeti poglavlje 4.8) i uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prikazana prema opadajućem stepenu ozbiljnosti u svakoj grupi učestalosti pojavljivanja. Sljedeći način je korišten za klasifikaciju neželjenih dejstava kada je u pitanju učestalost pojavljivanja:

vrlo često: ($\geq 1/10$)

često: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

manje često: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

rijetko: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

vrlo rijetko: $< 1/10.000$

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Sistem organa prema MedDRA klasifikaciji	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Superinfekcije uzrokovane bakterijama	Rijetko
	Superinfekcije uzrokovane gljivicama	Vrlo rijetko
	Kolitis povezan sa primjenom antibiotika (vidjeti poglavlje 4.4)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost	Rijetko
	Anafilaktički šok, reumatoidni artritis	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Rijetko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Manje često
	Vertigo	Rijetko
	Psihomotorna hiperaktivnost	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sistema	Dijareja	Često
	Bol u abdomenu, mučnina, povraćanje	Manje često
	Nadutost	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, žutica	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Manje često
	Angioneurotski edem, pruritus	Rijetko
	Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza	Vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Intersticijalni nefritis	Vrlo rijetko
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Upala sluznica, pireksija	Rijetko
Pretrage	Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, alkalne fosfataze) Povišenje uree u krvi Povišenje kreatinina u krvi	Manje često Rijetko Vrlo rijetko

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje 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 našoj 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. 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

Iskustva vezana za predoziranje cefiksimom ne postoje. Kod zdravih odraslih bolesnika doze do 2 g cefiksima su uzrokovale umjereno teške poremećaje probavnog sistema koji se nisu razlikovali od onih koji su primijećeni pri terapijskim dozama. U slučaju akutnog predoziranja očekuje se pojava dijareje, povraćanja i bola u abdomenu.

Antidot kod predoziranja cefiksimom nije poznat. Potrebno je izvršiti pražnjenje stomaka gastričnom lavezom (ukoliko se unošenje lijeka desilo prije manje od 2 sata) te pacijenta treba rehidrirati i uspostaviti ravnotežu elektrolita, ukoliko je potrebno.

Cefiksim se ne uklanja u klinički značajnom omjeru hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu, Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, Ostali beta-laktamski antibakterijski lijekovi, Cefalosporini, treća generacija

ATC šifra: J01DD08

Mehanizam djelovanja

Cefiksim, jedina aktivna supstanca lijeka Neocef 100 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju je antibiotik treće klase cefalosporina.

Kao beta laktamski antibiotik, djeluje inhibirajući sintezu ćelijskog zida bakterija. Zbog toga spada u baktericidne antibiotike. Usljed karboksimetoksi amino radikala na poziciji 7 cefimskog nukleusa, cefiksim pokazuje visoku rezistenciju na inaktivaciju od strane većine beta-laktamaza koje proizvode gram pozitivne ili gram negativne bakterije. Ova osobina se sastoji od aktivnosti koja se praktično preklapa sa aktivnošću osjetljivih bakterija, bez obzira da li proizvode beta laktamaze ili ne.

PK/PD odnos

U PK/PD ispitivanjima pokazalo se da vrijeme u kojem koncentracija cefiksima u plazmi pređe MIC uzročnika najbolje korelira sa djelotvornošću.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefiksim može nastati zbog jednog ili više sljedećih mehanizama:

Hidrolizom beta laktamaza ili indukcijom ili represijom enzima (AmpC) kod nekih gram negativnih bakterija

Smanjenog afiniteta penicilin vezujućih proteina za cefiksim;

Smanjene permabilnosti vanjske membrane nekih gram negativnih bakterija, koja ograničava pristup cefiksima na penicilin vezujuće proteine;

Efluks pumpe za lijekove.

Kod jedne bakterijske ćelije može istovremeno postojati više od jednog od gore navedenih mehanizama rezistencije. U zavisnosti od prisutnog mehanizma, bakterija može pokazivati unakrsnu rezistenciju na nekoliko ili sve beta laktamske antibiotike ili antibiotike iz drugih terapijskih klasa.

Granične vrijednosti

U skladu sa smjernicama European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST iz maja 2009, granične vrijednosti cefiksima su:

H. influenzae: osjetljiv $\leq 0,12$ mg/L, otporan $> 0,12$ mg/L

M. Catarrhalis: osjetljiv $\leq 0,5$ mg/L, otporan $> 1,0$ mg/L

Neisseria gonorrhoeae: osjetljiv $\leq 0,12$ mg/L, otporan $> 0,12$ mg/L

Enterobacteriaceae: osjetljiv $\leq 1,0$ mg/L, otporan $> 1,0$ mg/L (za nekomplikovane infekcije mokraćnog sistema). Za efekat kontrole infekcije, epidemiologiju i vigilancu mogu se koristiti specifični laboratorijski testovi za otkrivanje i potvrdu ESBL proizvoda, koji smanjuju osjetljivost.

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i u vremenu za određene vrste pa su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno kada se liječe teže infekcije. Prema potrebi je potrebno potražiti savjet eksperta kada su lokalni podaci o prevalenci rezistencije takvi da je korist agensa upitna kod najmanje nekoliko vrsta infekcija.

Osjetljivi mikroorganizmi
Gram pozitivni aerobi Streptococcus pneumoniae (osjetljiv na penicilin) Streptococcus pyogenes
Gram negativni aerobi Escherichia coli % Haemophilus influenzae Klebsiella sojevi % Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis %
Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem Enterobacter sojevi
Inherentno otporni mikroorganizmi Clostridium difficile Bacteroides fragilis Enterococci Pseudomonas sojevi Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae (otporan na penicilin)

% sojevi koji proizvode ESBL su uvijek otporni

+ cefiksim ima slabu aktivnost na stafilokoke (bez obzira na osjetljivost na meticilin)

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Prisustvo vinil radikala na poziciji 3 omogućava cefiksimu zadovoljavajući kapacitet apsorpcije oralnim putem. Oralna bioraspoloživost ovog antibiotika se kreće u opsegu od 22-54%. Prisustvo hrane ne utiče na oralnu apsorpciju cefiksima; T_{max} je malo produžen, ali i C_{max} i AUC₂₄ vrijednosti ostaju nepromijenjene. Cefiksim se može uzimati neovisno o obrocima.

Distribucija

Cefiksim se u veže u postotku od 70% za serumske proteine a slobodna frakcija se dobro distribuira u nekoliko tkiva, sa izuzetkom CNS-a. Antibiotik se dobro distribuira u maksilarni sinus, sredje uho, respiratorni sistem (uključujući sputum), tonzile, tečnost i tkivo prostate te ostale organe. Oralna bioraspoloživost cefiksima kod djece je slična onoj kod odraslih, barem kod djece starosti 2 mjeseca i starije.

Višestruke terapijske doze ne uzrokuju akumulaciju ni kod djece ni kod odraslih.

Metabolizam i ekskrecija

Cefiksim se uglavnom izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Glomerularna filtracija se smatra predominantnim mehanizmom. Metaboliti cefiksima nisu izolirani iz seruma ili urina.

Koncentracije u urinu i žuči su vrlo visoke, jer se na ova dva načina vrši eliminacija. Cefiksim podliježe umjerenom metabolizmu u tijelu nakon čega se uglavnom elimira, u aktivnom obliku, najvećim dijelom putem žuči i u značajnoj količini (između 20 do 30 % od apsorbirane doze) također u urinu. Nakon primjene doze od 400 mg kod odraslih, koncentracije cefiksima u žučnoj kesi su oko 20 mcg/ml odnosno 190 mcg/ml u žuči, 4 do 12 sati od uzimanja antibiotika. Koncentracije u urinu su također visoke.

Ekskrecija cefiksima je spora, barem po T_{1/2β} koje je vrlo dugo (oko 4 sata), što obezbjeđuje dobru pokrivenost koja se tiče osjetljivih bakterija u roku od 24 sata nakon doze od 400 mg jednom na dan kod odraslih ili 8 mg/kg kod djece.

Nema dostupnih podataka o izlučivanju cefiksima u majčino mlijeko kod ljudi. Prolazak C-označenog cefiksima od majki pacova koje doje na potomke kroz mlijeko je kvantitativno bio vrlo mali (oko 1,5% cefiksima kod pacova/pasa). Prolazak označenog cefiksima u placentu je kvantitativno manji.

Posebne grupe bolesnika

Farmakokinetičke karakteristike cefiksima kod zdravih odraslih osoba (starosti > 64 godine) i zdravih dobrovoljaca (starosti od 11-35 godina) su poređene nakon primjene jedne doze od 400 mg dnevno tokom 5 dana. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC su bile blago uvećane kod starijih bolesnika. Starijim bolesnicima se može davati ista doza kao i ostaloj populaciji (vidjeti poglavlje 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje dokazi iz ispitivanja hronične toksičnosti koji ukazuju da se ijedno neželjeno dejstvo koje je do sada nepoznato može pojaviti kod ljudi. In vivo i in vitro ispitivanja nisu otkrila bilo kakvo ukazivanje na potencijal uzrokovanja mutagenosti. Dugoročna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Reproduktivne studije su provedene na pacovima pri dozama do 400 puta većim od ljudske doze i nisu pokazale dokaze poremećaja plodnosti ili štete za fetus zbog cefiksima. Kod zečeva, pri dozama 4 puta većim od humane doze, nije bilo dokaza teratogenog dejstva. Postojala je visoka učestalost abortusa i smrti majke što je očekivana posljedica poznate osjetljivosti zečeva na izmjene uzrokovane antibioticima u crijevnoj mikroflori.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Ksantanska guma
Hipromeloza
Natrijum benzoat
Natrijum lauril sulfat
Aspartam
Tutti-Frutti aroma
Aroma narandže
Saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok trajanja nakon rekonstitucije: 14 dana. Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

6.4. Posebni uslovi čuvanja lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju zbog zaštite od svjetlosti i vlage. Za uslove čuvanja rekonstituisane suspenzije, vidjeti poglavlje 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija sadrži 1 bočicu od žutog stakla tip III sa zatvaračem od polietilena visoke gustoće, kašiku za doziranje i uputstvo za pacijenta. Pakovanja su veličine 60 i 120 ml.

6.6. Posebna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Tapkati bočicu da se prašak rastrese. Dodati malo vode i protresti. Zatim dodati vode do označenog nivoa na etiketi bočice i dobro protresti dok se ne dobije homogena suspenzija.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

LABORATÓRIOS ATRAL, S.A.

Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A

2600-726 Castanheira do Ribatejo - Portugal

Proizvođač gotovog lijeka

LABORATÓRIOS ATRAL, S.A.

Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A

2600-726 Castanheira do Ribatejo - Portugal

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Unifarm d.o.o. Lukavac

Bistarac, Magistralni put bb

75300 Lukavac

Bosna i Hercegovina

tel: + 387 35 369 880

fax: + 387 35 369 875

www.unifarm.ba

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

NEOCEF, 100 mg/5ml, prašak za oralnu suspenziju, 120 ml: 04-07.3-2-9106/22 od 01.03.2024.god.

NEOCEF, 100 mg/5ml, prašak za oralnu suspenziju, 60 ml: 04-07.3-1-1317/21 od 30.08.2021.god.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

23.03.2026.godine