



AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIATĂ NR. 3762/2011/01-02; 5984/2005/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eficef 100 mg capsule

Eficef 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Eficef 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține cefiximă 100 mg (sub formă de trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut: tartrazină (E 102), galben amurg FCF (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de propil (E 216).

Eficef 200 mg capsule

Fiecare capsulă conține cefiximă 200 mg (sub formă de trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut: galben amurg FCF (E 110), roșu coșenilă A (E 124), p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Eficef 100 mg capsule

Capsule mărimea 2, culoarea capacului: verde opac/culoarea corpului: crem opac, care conțin o pulbere de culoare albă până la slab gălbuie.

Eficef 200 mg capsule

Capsule mărimea 1, culoarea capacului verde opac/culoarea corpului: galben opac, care conțin o pulbere de culoare albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Eficef este indicat în tratamentul infecțiilor bacteriene cu severitate diferită, determinate de germeni sensibili la cefiximă, dacă terapia pe cale orală este adecvată:

- suprainfecții bacteriene ale bronșitelor acute și exacerbări ale bronșitelor cronice;
- pneumonii bacteriene;
- sinuzite și otite acute;
- angine și faringite, în special angine recidivante și/sau amigdalite cronice;



- pielonefrite acute fără uropatie;
- infecții urinare joase complicate sau necomplicate, cu excepția prostatitelor;
- uretrite gonococice.

Trebuie respectate ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a cefiximei.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani:

Doza recomandată este de 400 mg cefiximă pe zi, administrată oral, în două prize, la interval de 12 ore.

În uretritele gonococice, eficacitatea maximă a fost obținută cu o doză unică de 400 mg cefiximă.

Copii cu vârsta sub 12 ani:

Doza recomandată este de 8 mg/kg pe zi.

La copii sub 6 ani este indicată administrarea de cefiximă în forme farmaceutice adecvate vârstei.

Insuficiență renală:

Doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei:

- clearance > 20 ml/min: nu necesită modificarea dozei;
- clearance < 20 ml/min, inclusiv la pacienți hemodializați: maxim 200 mg cefiximă zilnic, în doză unică.

Vârstnici și pacienți cu insuficiență hepatică și funcție renală normală:

Nu este necesară modificarea dozelor recomandate la adulți.

Mod de administrare

Eficef este un medicament cu administrare orală. Eficef trebuie administrat cu o cantitate suficientă de apă. Eficef poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2.)

Durata tratamentului:

Infecții bacteriene obișnuite: durata tratamentului depinde de evoluția bolii și este, de obicei, 7-10 zile.

Infecțiile produse de streptococ β -hemolitic: tratamentul nu se întrerupe mai devreme de 10 zile, pentru a preveni complicațiile (reumatism articular acut, glomerulonefrită).

Infecții necomplicate ale căilor urinare inferioare: durata recomandată a tratamentului este de 7-10 zile.

Suprainfecții și infecții recidivante: durata tratamentului depinde de evoluția bolii, în general 7-14 zile.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la cefiximă, la alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare



Apariția oricărei manifestări alergice impune oprirea tratamentului. Înainte de administrarea cefiximei este necesară o anamneză atentă deoarece poate să apară hipersensibilitate încrucișată la peniciline.

Se impune supraveghere medicală strictă la pacienții cu sensibilitate cunoscută la peniciline, pentru a evita reacțiile de hipersensibilizare de tip șoc anafilactic. Utilizarea cefiximei este contraindicată la pacienții cu antecedente de alergie imediată la cefalosporine. Reacțiile de hipersensibilizare (anafilactice) raportate la aceste două categorii de substanțe pot fi grave și uneori cu potențial letal.

Cefixima se administrează cu prudență la pacienții cu antecedente de urticarie, erupții cutanate sau astm bronșic.

Colita asociată medicamentelor antibacteriene și colita pseudomembranoasă au fost raportate aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv în cazul cefiximei și pot varia ca severitate, de la ușoare până la cele care pun viața în pericol. Prin urmare, este important să fie luat în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de cefiximă (vezi pct. 4.8). Trebuie avute în vedere întreruperea tratamentului cu cefiximă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

În caz de tulburări gastro-intestinale însoțite de vărsături sau diaree, nu se recomandă administrarea cefiximei, datorită scăderii absorbției. La pacienții cu tulburări gastro-intestinale în antecedente (ca de exemplu colită ulceroasă, colită asociată antibioticelor), trebuie evaluat beneficiul tratamentului față de riscul apariției colitei pseudomembranoase.

În cazul tratamentului cronic sau repetat, pot apărea suprainfecții micotice sau cu bacterii rezistente.

La pacienții aflați sub tratament antibiotic din clasa cefalosporinelor au fost raportate cazuri grave și uneori letale de anemie hemolitică (efect de clasă). Au fost raportate cazuri de reapariție a anemiei hemolitice după reintroducerea unei cefalosporine în tratamentul unui pacient care a avut în antecedente anemie hemolitică în urma administrării acestor medicamente. Dacă un pacient dezvoltă anemie hemolitică în urma administrării de cefiximă, se va lua în considerare diagnosticul de anemie asociată cu administrarea de cefalosporine și se va întrerupe administrarea cefiximei până la stabilirea clară a etiologiei anemiei. (vezi pct. 4.8.)

Cefixima se administrează cu prudență la pacienții cu insuficiență renală; în acest caz poate fi necesară adaptarea dozei zilnice în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2).

Eficef 100 mg capsule conține tartarazină (E 102) și galben amurg FCF (E 110) care pot provoca reacții alergice.

Eficef 100 mg capsule conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de propil (E 216) care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Eficef 200 mg capsule conține galben amurg FCF (E 110) și roșu coșenilă A (E 124) care pot provoca reacții alergice.

Eficef 200 mg capsule conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de propil (E 216) care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea cefiximei cu antibiotice din grupa aminoglicozidelor impune monitorizarea funcției renale, în special la pacienții care prezintă insuficiență renală; acest lucru este valabil și pentru polimixină sau diuretice de tip furosemid și acid etacrinic.

Probenecidul inhibă clearance-ul renal al cefalosporinelor prin scăderea secreției tubulare determinând creșterea concentrațiilor plasmatiche. S-a demonstrat că asocierea a 1 g probenecid determină o scădere a clearance-ului renal al cefiximei cu 25 %.

Nu s-a demonstrat că asocierea cefiximei cu antiacide îi scade absorbția.



Similar altor cefalosporine, timpul de protrombină poate să crească. Din acest motiv se recomandă precauție la asocierea cu medicamente anticoagulante (derivați cumarinici) sau antiagregante plachetare (de exemplu acid acetilsalicilic,).

Administrarea de cefiximă în asociere cu carbamazepina determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei.

Influențarea testelor de laborator:

- Reacții fals pozitive la determinarea corpurilor cetonice în urină (prin metoda cu nitroprusiat);
- Reacții fals pozitive la determinarea glicozuriei (dacă se utilizează metode non-enzimatice);
- Similar altor cefalosporine, un test Coombs fals pozitiv pe durata tratamentului se poate datora tratamentului cu cefiximă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind administrarea cefiximei la animale în timpul sarcinii nu au evidențiat efecte malformative sau fetotoxice. Totuși studiile clinice adecvate fiind insuficiente, nu se recomandă administrarea cefiximei la gravide decât dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile.

Alăptarea

Nu există date în ceea ce privește trecerea cefiximei în laptele matern. Se va întrerupe alăptarea (sau administrarea cefiximei la mamă) în condițiile apariției diareei, candidozei sau erupțiilor cutanate la sugar.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Cefixima nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie avertizați asupra riscului apariției vertijului.

4.8. Reacții adverse

Pentru clasificarea frecvenței, a fost utilizată următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Infecții și infestări:

- rare: suprainfecție bacteriană, suprainfecție fungică
- foarte rare: colită pseudomembranoasă

Tulburări hematologice și limfatice:

- rare: eozinofilie
- foarte rare: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, pancitopenie, trombopenie. Au apărut și cazuri foarte rare de tulburări de coagulare și de anemie hemolitică (vezi pct. 4.4.).
- cu frecvență necunoscută: trombocitoză.

Tulburări ale sistemului imunitar:

- rare: reacții alergice (urticarie, prurit, erupții cutanate);



-foarte rare: șoc anafilactic, reacții grave de hipersensibilitate (sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, eritem polimorf). În aceste condiții, tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt imediat.

Tulburări metabolice și de nutriție:

-rare: anorexie

Tulburări ale sistemului nervos:

- mai puțin frecvente: cefalee, vertij, agitație.

Tulburări gastro-intestinale:

- mai puțin frecvente: dureri abdominale, tulburări digestive, greață, vărsături, diaree;

Tulburări hepatobiliare:

- rare: valori serice crescute ale fosfatazei alcaline și ale transaminazelor (similar altor cefalosporine);
- foarte rare: cazuri izolate de hepatită și icter colestatic.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

- cu frecvență necunoscută: insuficiență renală acută, nefrită interstițială.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

-cu frecvență necunoscută: febră.

Investigații diagnostice:

-cu frecvență necunoscută: creșterea moderată și tranzitorie a transaminazelor (TGP și TGO) și a fosfatazei alcaline. Creșterea ușoară a ureei sanguine și a creatininemiei, precum și pozitivarea testului Coombs direct și indirect (vezi pct. 4.4), creșterea nivelului bilirubinei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

Până în prezent nu se cunosc cazuri de supradozaj cu cefiximă. În caz de supradozaj se recomandă lavaj gastric în primele ore și tratament simptomatic. Nu există antidot specific pentru cefiximă. Hemodializa și dializa peritoneală nu permit eliminarea cefiximei din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase pentru uz sistemic, antibiotice pentru uz sistemic, alte antibiotice beta-lactamice, cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD08.

Mecanism de acțiune:

Cefixima este o cefalosporină de semisinteză, de generația a III-a, care acționează bactericid prin inhibarea sintezei peretelui celular al germenilor patogeni.

Cefixima prezintă o activitate bactericidă față de un număr mare de germeni.

Relația dintre farmacocinetică și farmacodinamie:

Concentrația plasmatică a cefixime > CMI a organismelor infectate este cel mai bine corelată cu eficacitatea terapiei în studiile de farmacocinetică/farmacodinamie.

Mecanismul de apariție a rezistenței:

Rezistența la cefiximă se poate instala prin următoarele mecanisme:

- hidroliza betalactamazelor cu spectru larg și/sau enzime cromozomial codate (AmpC) care pot fi induse sau de-reprimate în anumite specii bacteriene Gram-negativ;
- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinelor;
- permeabilitatea redusă a membranei exterioare a anumitor organisme Gram-negativ reduc accesul proteinelor de legare a penicilinelor;
- pompele de eflux medicamentos.

Mai mult de unul dintre aceste mecanisme de rezistență pot coexista într-o singură celulă bacteriană. În funcție de mecanism, bacteriile pot exprima rezistență încrucișată la mai multe sau la toate celelalte beta-lactamine și/sau la medicamentele antibacteriene din alte clase.

Concentrații critice

Punctele de rupere la concentrația minimă inhibitorie (CMI) stabilite prin EUCAST (ianuarie 2013) pentru cefiximă sunt:

- *H.influenzae*: sensibil $\leq 0,12^*$ mg/L, rezistent > 0,12 mg/L
- *M.catarrhalis*: sensibil $\leq 0,5$ *mg/L, rezistent > 1,0 mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensibil $\leq 0,12$ mg/L, rezistent > 0,12 mg/L
- *Enterobacteriaceae*: sensibil $\leq 1,0$ mg/L, rezistent > 1,0 mg/L (doar în cazul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar).

*Tulpinile izolate cu valori ale CMI mai mari decât valoarea critică de sensibilitate sunt foarte rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și cele de sensibilitate antimicrobiană pentru orice asemenea tulpini trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, tulpina respectivă trebuie trimisă la un laborator de referință. Până la apariția unor dovezi privind existența unui răspuns clinic pentru izolatele confirmate cu valori ale CMI mai mari decât limita curentă a rezistenței, acestea trebuie raportate ca rezistente.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia pe criterii geografice și temporale pentru anumite specii, informațiile privind rezistența la antibiotice pe plan local fiind deosebit de utile, în special în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă prevalența rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului antibiotic este discutabilă în cel puțin unele tipuri de infecții, trebuie solicitată opinia experților, după caz.

Speciile sensibile în mod obișnuit
Aerobi Gram-pozitiv: <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobi Gram-negativ: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
Specii în cazul cărora rezistența poate reprezenta o problemă
Aerobi Gram-pozitiv:



Streptococcus pneumoniae

Aerobi Gram-negativ:

Citrobacter freundii \$

Enterobacter cloacae \$

Escherichia coli % &

Klebsiella oxytoca %

Klebsiella pneumoniae %

Morganella morganii \$

Serratia marcescens \$

Specii inerent rezistente

Aerobi Gram-pozitiv:

Enterococci

Streptococcus pneumoniae (intermediar sensibili și rezistenți la penicilină)

Staphylococcus spp.

Aerobi Gram-negativ:

Pseudomonas spp.

Alte microorganisme

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Clostridium difficile

Bacteroides fragilis

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Staphylococcus aureus +

+ Cefixima are o activitate redusă împotriva stafilococilor (indiferent de gradul de sensibilitate la meticilină)

\$ Sensibilitate intermediară naturală.

% Tulpinile care produc beta-lactamază cu spectru extins (ESBL) sunt întotdeauna rezistente.

& Rata de rezistență <10% în tulpinile izolate de la pacienți de sex feminin cu cistită necomplicată, în caz contrar >10%.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Cefixima administrată oral se absoarbe rapid. În urma administrării unei doze unice de 200 mg, concentrația serică maximă este, în medie, de 3 µg /ml. După administrarea unei doze de 400 mg, concentrația serică maximă este mai crescută (3,4-5 µg /ml), dar neproportional cu creșterea dozei. Concentrația plasmatică rămâne nemodificată după administrări repetate, timp de 15 zile, a unor doze de 400 mg cefiximă pe zi, fapt ce explică absența acumulării în organism.

Distribuție:

Biodisponibilitatea cefiximei este în jur de 50% în urma unei doze de 200 mg și nu este modificată în urma administrării de alimente. Timpul de atingere a concentrației serice maxime este de aproximativ o oră.

Volumul aparent de distribuție al cefiximei la adulți sănătoși este de 0,1 l/kg.. La animale cefixima difuzează în majoritatea țesuturilor studiate, cu excepția creierului. La om, după doze de 200 mg administrate la 12 ore, concentrațiile pulmonare la 4 și la 8 ore după ultima doză sunt de 1 µg /g de țesut, ceea ce reprezintă o concentrație superioară cu 90% CMI a germenilor care determină infecții pulmonare.



Cefixima se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 70%, în special de albumine, independent de concentrație (la doze terapeutice).

Metabolizare:

Nu există date care să sugereze metabolizarea cefiximei.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire este cuprins între 3 și 4 ore.

Studiile experimentale efectuate până în prezent la om și la animale nu au pus în evidență metaboliți care să demonstreze biotransformarea cefiximei. Timpul de înjumătățire a eliminării la adulți cu funcție renală normală variază între 2,4-4 ore. Timpul de înjumătățire serică nu este dependent de doză. Cefixima se elimină prin mecanisme renale și non-renale.

Între 7-41% dintr-o doză unică orală se excretă nemodificată prin urină în 24 de ore, în principal prin filtrare glomerulară, și în măsură mai mică prin secreție tubulară. Cea mai mare parte se elimină prin mecanisme non-renale (până la 60%).

Farmacocinetica unor grupuri speciale de pacienți:

Caracteristicile farmacocinetice ale cefiximei sunt foarte puțin modificate la vârstnici. Ușoară creștere a concentrației serice maxime și a biodisponibilității sau scăderea ușoară a cantității excretate (15-25%) nu impune nici o modificare a modului de administrare a cefiximei la această categorie de populație.

În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min), timpul de înjumătățire prin eliminare crește odată cu agravarea acesteia. În aceste condiții este necesară adaptarea dozelor de cefiximă.

La pacienții cu insuficiență hepatică eliminarea cefiximei este scăzută ($T_{1/2} = 6,4$ ore), dar nu este necesară modificarea dozei.

5.3. Date preclinice de siguranță

Nu s-au realizat studii pe animale pentru a se evalua potențialul carcinogenic al cefiximei. Cefixima nu determină *in vitro* mutații punctiforme la bacterii sau la celulele de mamifere, afectarea AND-ului sau a cromosomilor și nu a demonstrat potențial clastogenic *in vivo* la testul micronucleilor la șoarec.

Nu a fost afectată fertilitatea și funcția reproductivă la șobolani, în urma administrării de cefiximă în doze de până la de 125 de ori mai mari decât doza terapeutică la adulți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Talc

Stearat de magneziu

Eficef 100 mg

Capacul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg FCF (E 110)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)



Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Tartrazină (E 102)

Roșu Allura (E 129)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

Gelatină

Eficef 200 mg

Capacul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg FCF (E 110)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Roșu coșenilă A (E 124)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg FCF (E 110)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

Gelatină

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eficef 100 mg
3762/2011/01-02

Eficef 200 mg
5984/2005/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Eficef 100 mg
Autorizare- Septembrie 2011

Eficef 200 mg
Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2016