

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XIFIA 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține cefiximă 400 mg (sub formă de cefiximă trihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

* Comprimat filmat.

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare albă până la slab crem, cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 20,0 mm x 8,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

XIFIA este indicat pentru tratarea următoarelor infecții, cauzate de microorganisme sensibile (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Exacerbare acută a bronșitei cronice
- Pneumonie comunitară
- Infecții de tract urinar inferior
- Pielonefrită

La tratamentul:

- Otitei medii
- Sinuzitei
- Faringitei

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: Doza recomandată la adulți este de 400 mg pe zi, administrată fie ca o doză unică fie în două prize de câte 200 mg, la interval de 12 ore.

Vârstnici

Pacienții vârstnici pot utiliza aceeași doză ca și cea recomandată pentru adulți. Este necesară evaluarea funcției renale, doza trebuie ajustată în caz de insuficiență renală severă (vezi „Dozele în insuficiența renală”) (vezi mai sus și pct. 4.4).

Adolescenți cu vârsta > 12 ani

trebuie tratați cu doza recomandată la adulți (400 mg pe zi, administrată fie ca o doză unică fie în două prize a câte 200 mg, la interval de 12 ore).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Forma farmaceutică de comprimat nu este adecvată pentru copiii cu vârsta sub 12 ani.

Insuficiența renală

Cefixima poate fi administrată în prezența unei insuficiențe renale. Doza și schema de administrare normale pot fi utilizate la pacienți având clearance-ul creatininei de 20 ml/min sau mai mare. La pacienții la care clearance-ul creatininei este mai mic de 20 ml/min, se recomandă ca doza de 200 mg o dată pe zi să nu fie depășită. Doza și schema de administrare în cazul pacienților care efectuează ședințe de dializă peritoneală ambulatorie cronică sau hemodializă trebuie să urmeze aceleași recomandări ca și în cazul pacienților având clearance-ul creatininei mai mic de 20 ml/min.

Datele referitoare la utilizarea cefiximei la grupe de vârstă specifice copiilor și adolescenților în prezența insuficienței renale sunt insuficiente. Prin urmare, utilizarea cefiximei la pacienții din aceste grupe de vârstă nu este recomandată.

Durata tratamentului

Durata unei scheme de tratament usuale este de 7 zile. În funcție de severitatea infecției, tratamentul poate fi continuat până la cel mult 14 zile.

În cazul cistitei acute necomplicate la femei, perioada de tratament este de 1-3 zile.

Mod de administrare

XIFIA comprimate este numai pentru administrare orală. XIFIA trebuie administrat cu o cantitate suficientă de apă. XIFIA poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alte antibiotice cefalosporinice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții în antecedente, imediate și/sau severe de hipersensibilitate la penicilină sau la orice antibiotic beta-lactamic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cefixima trebuie administrată cu precauție la pacienții care au prezentat hipersensibilitate la alte medicamente. Cefalosporinele trebuie administrate cu precauție la pacienții sensibili la penicilină, întrucât există dovezi privind o alergenitate încrucișată parțială între peniciline și cefalosporine.

Pacienții au prezentat reacții severe (inclusiv anafilaxie) la ambele clase de medicamente. Este indicat să se acorde o atenție specială pacienților care au prezentat orice reacție alergică la peniciline sau la orice alte antibiotice beta-lactamice, întrucât pot apărea reacții încrucișate (pentru contraindicații datorită reacțiilor de hipersensibilitate, vezi pct. 4.3).

Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate sau reacții anafilactice după administrarea cefiximei, utilizarea acesteia trebuie întreruptă imediat și trebuie să se instituie măsurile de urgență adecvate.

Insuficiența renală

Cefixima trebuie administrată cu precauție la pacienții cu un clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Datele referitoare la utilizarea cefiximei la grupe de vârstă specifice copiilor și

adolescenților în prezența insuficienței renale sunt insuficiente. Prin urmare, utilizarea cefiximei la pacienții din aceste grupe de vârstă nu este recomandată.

Funcția renală trebuie monitorizată în cazul administrării unui tratament asociat care include medicamente pe bază de cefiximă și antibiotice aminoglicozide, polimixină B, colistină sau diuretice de ansă în doze mari (de exemplu furosemid), datorită probabilității unei afectări renale suplimentare. Acest lucru este valabil în special în cazul pacienților cu funcție renală deja afectată (vezi pct. 4.5). Tratamentul cu cefiximă în doza recomandată (400 mg) poate afecta în mod semnificativ flora normală a colonului și poate duce la dezvoltarea excesivă a clostridiei. Studiile indică faptul că o toxină produsă de *Clostridium difficile* reprezintă principala cauză de diaree asociată antibioterapiei. La pacienții care dezvoltă diaree severă persistentă în cursul utilizării cefiximei sau după aceea, trebuie luat în considerare riscul de colită pseudomembranoasă cu risc vital. Utilizarea cefiximei trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri terapeutice adecvate. Este contraindicată utilizarea medicamentelor care inhibă peristaltismul intestinal (vezi pct. 4.8).

Utilizarea prelungită a cefiximei poate conduce la dezvoltarea excesivă a organismelor rezistente.

La pacienții tratați cu cefiximă au fost raportate reacții cutanate severe, de exemplu sindromul hipersensibilității indusă de medicamente (DRESS) sau reacțiile buloase la nivelul pielii (necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson) (vezi pct. 4.8). Dacă apar asemenea reacții, tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt imediat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu substanțe cu potențial nefrototoxic (cum sunt antibioticele aminoglicozide, colistina, polimixina și viomicina) și cu diuretice cu acțiune intensă (de exemplu acidul etacrinic sau furosemidul) induce un risc crescut de afectare a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Nifedipina, un blocant al canalelor de calciu, poate crește biodisponibilitatea cefiximei cu până la 70%.

Creșterea timpilor de protrombină, un efect comun cu alte cefalosporine, a fost observată la un număr mic de pacienți. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cărora li se administrează tratament anticoagulant.

O reacție fals pozitivă la testarea glucozuriei poate să apară în cazul utilizării soluțiilor Benedict sau Fehling sau în cazul utilizării comprimatelor de test cu sulfat de cupru, dar nu și în cazul utilizării testelor bazate pe reacțiile enzimatică ale glucozo-oxidazei.

A fost raportată obținerea unui rezultat fals pozitiv la testul Coombs direct în cursul tratamentului cu antibiotice cefalosporinice, prin urmare trebuie avut în vedere faptul că rezultatul pozitiv obținut la testul Coombs se poate datora medicamentului.

O reacție fals pozitivă pentru detectarea cetonelor în urină poate apărea în cazul utilizării testelor care utilizează nitroprusiat, dar nu și în cazul utilizării testelor care utilizează nitroferocianură.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea cefiximei la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat prezența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, XIFIA nu trebuie utilizat la femeile gravide cu excepția cazului în care acest lucru este considerat esențial de către medic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cefixima se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice au indicat excreția cefiximei în laptele matern la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu cefiximă având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu cefiximă pentru femeie. Totuși, până când experiența clinică se va îmbogăți, XIFIA nu trebuie prescris la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile cu privire la reproducere efectuate la șoarece și șobolan nu indică existența unor efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

XIFIA nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La acest punct a fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse din punct de vedere al frecvenței:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- foarte rare ($< 1/10000$)
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/10$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Suprainfecție bacteriană, suprainfecție fungică	Colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hematologice și limfatice			Eozinofilie	Leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică	Trombocitoză, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Șoc anafilactic, boala serului	
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Vertij	Hiperactivitate psihomotorie	
Tulburări gastro-	Diaree	Durere abdominală,	Flatulență		

intestinale		greață, vărsături			
Tulburări hepatobiliare				Hepatită, icter colestatic	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Angioedem, prurit	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	Erupție cutanată indusă de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4), eritem polimorf
Tulburări renale și ale căilor urinare				Nefrită interstițială	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Inflamație a mucoaselor, pirexie		
Investigații diagnostice		Creștere a enzimelor hepatice (transaminază, fosfatază alcalină)	Creștere a ureei sanguine	Creștere a creatininemiei	Pozitivarea testului Coombs direct și indirect (vezi pct. 4.4)

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu cefiximă.

Reacțiile adverse observate la doze de până la 2 g de cefiximă la subiecții normali nu au fost diferite față de profilul observat la pacienții tratați cu dozele recomandate. În caz de supradozaj poate fi indicat lavajul gastric. Nu există antidot specific. Cefixima nu este eliminată din circulație în cantități semnificative prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD08.

Mecanism de acțiune

Cefixima este un medicament antibacterian din clasa cefalosporinelor. Similar altor cefalosporine, cefixima exercită o acțiune antibacteriană prin legarea de proteinele care leagă penicilina, implicate în sinteza peretelui celulei bacteriene. Aceasta conduce la liza celulară bacteriană și moartea celulei.

Mecanisme de instalare a rezistenței

Rezistența bacteriană la cefiximă se poate datora unuia sau mai multora dintre următoarele mecanisme:

- Hidroliză prin intermediul beta-lactamazelor cu spectru extins și/sau al enzimelor codate cromozomial (AmpC), a căror producere poate fi indusă sau dezinhibată la anumite specii de bacterii aerobe Gram-negativ
- Afinitate redusă a proteinelor care leagă penicilina
- Permeabilitate redusă a membranei externe a anumitor organisme Gram-negativ, care restricționează accesul la proteinele care leagă penicilina
- Pompe de eflux ale medicamentului

Este posibilă coexistența mai multor mecanisme de rezistență dintre cele descrise, într-o singură celulă bacteriană. În funcție de mecanismul(e) de rezistență prezent(e), bacteria poate exprima o rezistență încrucișată la câteva sau la toate antibioticele beta-lactamice și/sau la medicamente antibacteriene din alte clase.

Valori critice

Valorile critice pentru concentrația minimă inhibitoare (CMI), stabilite de către 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 (numai pentru infecții necomplicate de tract urinar)
- Valori critice care nu au legătură cu specia: dovezi insuficiente

*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
<u>Aerobi Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativ:</u> <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
<u>Aerobi Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobi Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter freundii</i> \$ <i>Enterobacter cloacae</i> \$ <i>Escherichia coli</i> % & <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morganii</i> \$ <i>Serratia marcescens</i> \$
Specii inerent rezistente
<u>Aerobi Gram-pozitiv:</u> <i>Enterococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermediar sensibili și rezistenți la penicilină) <i>Staphylococcus spp.</i>
<u>Aerobi Gram-negativ:</u> <i>Pseudomonas species</i>
<u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺

⁺ 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

Biodisponibilitatea orală absolută a cefiximei se încadrează în intervalul 40-50%. Absorbția nu este modificată semnificativ de prezența alimentelor. Prin urmare, cefixima poate fi administrată indiferent de mese.

Distribuție

Legarea pe proteinele serice se face într-o proporție importantă la om și animale; cefixima se leagă aproape exclusiv de fracția albuminică, nivelul mediu al fracției libere fiind de aproximativ 30%. În serul uman, legarea de proteine a cefiximei este dependentă de concentrație numai la concentrații foarte înalte, care nu se regăsesc în cazul utilizării dozelor clinice.

Din studiile *in vitro*, concentrațiile în ser sau în urină de 1 mcg/ml sau mai mari au fost considerate ca fiind adecvate pentru majoritatea microorganismelor patogene împotriva cărora cefixima este activă. De obicei, concentrațiile serice maxime, obținute prin administrarea dozelor recomandate la adulți sau la copii, sunt între 1,5 și 3 mcg/ml. Acumularea rezultată prin administrarea de doze multiple de cefiximă este mică sau absentă.

Metabolizare și eliminare

A fost comparată farmacocinetica cefiximei la vârstnicii sănătoși (vârsta >64 ani) și la voluntarii tineri (11-35) în condițiile administrării unei doze de 400 mg o dată pe zi, timp de 5 zile. Valorile C_{max} și

ASC au fost puțin mai mari la vârstnici. Pacienții vârstnici pot utiliza aceleași doze ca și populația generală (vezi pct. 4.2).

Cefixima este eliminată predominant în formă nemodificată, în urină. Filtrarea glomerulară este considerată ca fiind mecanismul predominant. Metaboliții cefiximei nu au fost izolați din ser sau urină, la om.

Transferul cefiximei radiomarcate cu ^{14}C prin lapte, de la femelele de șobolan care alăptează la puii alăptați, a fost scăzut din punct de vedere cantitativ (se transferă puului aproximativ 1,5% din cantitatea de cefiximă aflată în corpul mamei). Nu sunt disponibile date privind secreția cefiximei în laptele uman.

Transferul placentar al cefiximei a fost redus la femelele de șobolan gestante cărora li s-a administrat cefiximă radiomarcată.

Relația farmacocinetică/ farmacodinamie

În cadrul studiilor cu privire la farmacocinetică/ farmacodinamie, s-a constatat că intervalul de timp în care concentrația plasmatică a cefiximei depășește CMI a organismului infectant se corelează cel mai bine cu eficacitatea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu privire la toxicitatea cronică nu au furnizat dovezi care să sugereze că ar putea apărea la om reacții adverse care nu sunt cunoscute în prezent. În plus, studiile *in vivo* și *in vitro* nu au furnizat nicio indicație privind existența unui potențial de mutagenitate. Nu au fost realizate studii pe termen lung privind carcinogenitatea. Au fost efectuate studii privind reproducerea la șoarece și șobolan, utilizând doze de până la 400 ori mai mari decât doza recomandată la om, fără a se obține nicio dovadă de afectare a fertilității sau de efecte nocive asupra fătului, datorită cefiximei. La iepure, la doze de până la 4 ori mai mari decât doza recomandată la om, nu a apărut nicio dovadă de efect teratogen; a existat o incidență înaltă a cazurilor de avort și deces matern, care reprezintă o consecință previzibilă a sensibilității cunoscute a iepurilor la modificările induse de antibiotice la nivelul microflorei intestinale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză 5 cP (E 464)
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al. Fiecare blister conține 5 sau 7 comprimate filmate.

Cutia conține 1 blister cu 5 comprimate (5 comprimate) sau 1 blister cu 7 comprimate (7 comprimate) sau 2 blistere cu 5 comprimate (10 comprimate) și un prospect.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
Ljubljana 1000
Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10962/2018/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2018