



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eficef 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

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

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Eficef 100 mg capsule este indicată în tratamentul infecțiilor bacteriene cu severitate diferită, produse 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;
- uretrite gonococice.

4.2. Doze și mod de administrare

Adulți și copii peste 12 ani:

Doza recomandată este de 400 mg cefiximă pe zi, administrate 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 sub 12 ani:

Doza recomandată este de 8 mg/kg/zi.



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.

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 5-10 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 medicamentului.

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 fatale.

Eficef 100 mg, capsule se utilizează cu prudență la pacienții cu antecedente de urticarie, erupții cutanate sau astm bronșic.

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 apariției unui episod diareic în timpul tratamentului cu cefiximă trebuie luat în considerare diagnosticul colitei pseudomembranoase. În cazurile ușoare este suficientă întreruperea tratamentului. Cazurile moderate și severe necesită măsuri speciale, cum sunt: aport de lichide, electroliți, proteine și uneori, administrare de vancomicină pe cale orală. Se va evita administrarea produselor care inhibă peristaltismul intestinal.

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

Eficef 100 mg, capsule se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență renală; în acest caz poate fi necesară adaptarea dozei zilnice în funcție de clearance-ul creatininei. (vezi cap. 4.2. Doze și mod de administrare).

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

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



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 tipul furosemidului și acidului 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, antiinflamatorii nesteroidiene).

Administrarea de Eficef 100 mg, capsule împreună cu carbamazepina determină creșterea nivelurilor serice ale carbamazepinei.

Influențarea testelor de laborator:

- Reacții fals pozitive la determinarea corpurilor cetonică 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

Datele privind utilizarea 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.

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

Eficef 100 mg, capsule nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie avertizați asupra riscului apariției vertijului.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100, <1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000, 1/100$), rare ($>1/10000, <1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), inclusiv cazuri izolate.

Tulburări hematologice și limfatice:

-foarte rar: leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie, trombopenie sau eozinofilie tranzitorie. Au apărut și cazuri izolate de tulburări de coagulare.

Tulburări ale sistemului imunitar:

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

-foarte rar: șoc anafilactic, reacții grave de hipersensibilitate (sindrom Lyell). În aceste condiții, tratamentul cu Eficef trebuie întrerupt imediat.



Tulburări ale sistemului nervos:

-mai puțin frecvent: cefalee, vertij, agitație.

Tulburări gastro-intestinale:

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

-foarte rar: cazuri izolate de colită pseudomembranoasă.

Tulburări hepatobiliare:

-rar: valori crescute ale fosfatazei alcaline și ale transaminazelor (ca și în cazul celorlalte cefalosporine);

-foarte rare: cazuri izolate de hepatită și icter colestatic.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

-foarte rar: ușoară creștere a creatininemiei și a ureei sanguine.

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-reprimare în anumite specii bacteriene gram-negativ;
- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicinelor;
- permeabilitatea redusă a membranei exterioare a anumitor organisme gram-negativ reduc accesul proteinelor de legare a penicinelor;
- 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 (mai 2009) 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).

Ocazionalele speciiile producătoare de betalactamaze cu spectru larg vor fi raportate ca fiind susceptibile. În scopul controlului infecției, epidemiologiei și supravegherii, laboratoarele vor folosi teste specifice pentru a scana și confirma producția de betalactamaze cu spectru larg.

Specii sensibile:

-Aerobi gram pozitiv: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (în special tulpinile penicilino-sensibile)

-Aerobi gram negativ: *Branhamella catarrhalis* (beta-lactamazo pozitiv și negativ), *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (beta-lactamazo pozitiv și negativ), *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*.

Specii rezistente:

-Aerobi gram pozitiv: *Corynebacterium diphtheriae*, enterococi, *Listeria*, *Staphylococcus*.

-Aerobi gram negativ: *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

-Anaerobi: cu excepția *Prevotella* și *Fusobacterium*.

Cefalosporinele de generația a-III-a pot fi inactivate de peste 40 de beta-lactamaze cu spectru larg, la care se adaugă o penetrare mai dificilă prin peretele bacteriilor gram-negative. Acestea sunt principalele căi prin care se produce rezistența la cefalosporinele de generația a-III-a.

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 totuși întârziat 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.(30)

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. Ușoara 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 posologiei.

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 performanța 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.

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 n-propil (E 216),
- dioxid de siliciu coloidal anhidru,
- laurilsulfat de sodiu,
- acid acetic glacial
- glicerol
- gelatină



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 n-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

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Antibiotice S.A.

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3762/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare- Septembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2011