CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xifia, 100 mg/5 mL, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji, każde 5 mL zawiesiny doustnej zawiera 111,9 mg cefiksymu trójwodnego, co odpowiada 100 mg cefiksymu (bezwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Sacharoza 2,52 g/5 mL
Sodu benzoesan (E 211) 2,5 mg/5 mL

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Granulat barwy od prawie białej do bladożółtej.
Po rekonstytucji, zawiesina ma postać lepkiego płynu barwy od prawie białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xifia jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje u dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy, u młodzieży i osób dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Ostre, bakteryjne zapalenie zatok, zapalenie gardła
- Nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Niepowikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat
400 mg (= 20 mL sporządzonej zawiesiny) raz na dobę, w dawce pojedynczej lub 200 mg (= 10 mL) 2 razy na dobę co 12 godzin.
U młodzieży i osób dorosłych bez zaburzeń połykania zaleca się stosowanie cefiksymu w postaci tabletek.
Cykl leczenia trwa zwykle 7 dni. W razie konieczności, można przedłużyć ten cykl do 14 dni.

W przypadku ostrego zapalenia ucha środkowego i ostrego bakteryjnego zapalenia gardła, czas trwania leczenia wynosi 7-10 dni.
W przypadku ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet, czas trwania leczenia wynosi 1-3 dni.

Dzieci i młodzież
Niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy i dzieci w wieku do 12 lat
8 mg cefiksymu/kg masy ciała na dobę, w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, podawanych co 12 godzin.

Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Masa ciała	**Dawka dobowa [mL] Raz na dobę**	**Dawka dobowa [mL] Dwa razy na dobę**	**Dawka dobowa [mg]**
6,0-9 kg (niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy)	1 × 2,5 mL	2 × 1,25 mL	50 mg
10,0 kg	4 mL	2 × 2 mL	80 mg
12,5 kg	5 mL	2 × 2,5 mL	100 mg
15,0 kg	6 mL	2 × 3 mL	120 mg
17,5 kg	7 mL	2 × 3,5 mL	140 mg
20,0 kg	8 mL	2 × 4 mL	160 mg
22,5 kg	9 mL	2 × 4,5 mL	180 mg
25,0 kg	10 mL	2 × 5 mL	200 mg
27,5 kg	11 mL	2 × 5,5 mL	220 mg
30,0 kg	12 mL	2 × 6 mL	240 mg
37,5 kg	15 mL	2 × 7,5 mL	300 mg
>37,5 kg	20 mL	2 × 10 mL	400 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cefiksymu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku
Stosuje się taką samą dawkę, jak u osób dorosłych, z wyjątkiem sytuacji, gdy u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej).

Zaburzenia czynności nerek
Cefiksym można podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z klirensem kreatyniny 20 mL/min lub większym można stosować zwykłą dawkę i zwykły schemat dawkowania. U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 20 mL/min/1,73 m^2 p.c., nie należy przekraczać dawki 200 mg raz na dobę. Dzieciom w wieku poniżej 12 lat z klirensem kreatyniny mniejszym niż 20 mL/min/1,73 m^2 p.c., dawkę 4 mg cefiksymu/kg masy ciała należy podawać tylko raz na dobę. U pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych lub hemodializie, dawka i schemat dawkowania powinny być takie same, jak u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 20 mL/min. Cefiksym nie jest usuwalny przez hemodializę ani dializę otrzewnową.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, obserwuje się wydłużenie czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia cefiksymu. Nie wymaga to jednak zmiany dawkowania u tych pacjentów.

Sposób podawania
Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.
Produkt leczniczy Xifia, 100 mg/5 mL, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, przeznaczony jest wyłącznie do podania doustnego. Po rekonstytucji, zawiesinę należy podawać w postaci nierozcieńczonej na czczo lub w trakcie posiłku (patrz punkt 5.2).
1 mL zawiesiny zawiera 20 mg cefiksymu. Do butelki dołączona jest plastikowa strzykawka doustna (5 mL), która ułatwia właściwe dawkowanie. Jedna plastikowa strzykawka doustna (5 mL) mieści objętość odpowiadającą 100 mg cefiksymu.
Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie cefiksymu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne antybiotyki cefalosporynowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Natychmiastowa i (lub) ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub którykolwiek z antybiotyków beta-laktamowych w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Decyzję o wyborze cefiksymu do leczenia należy podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem potrzeby zastosowania u pacjenta doustnej cefalosporyny trzeciej generacji, biorąc pod uwagę w szczególności rodzaj zakażenia oraz ryzyko namnażania się opornych bakterii.

Nadwrażliwość na penicyliny
Cefiksym należy podawać ostrożnie pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na inne produkty lecznicze. Cefalosporyny należy podawać ostrożnie pacjentom z nadwrażliwością na penicyliny, ponieważ istnieją dowody na częściową alergenność krzyżową między penicylinami i cefalosporynami.

U pacjentów występowały ciężkie reakcje (w tym anafilaksja) na obie grupy produktów leczniczych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na penicylinę lub którykolwiek z antybiotyków beta-laktamowych, ponieważ mogą występować reakcje krzyżowe [przeciwwskazania z powodu znanych, natychmiastowych i (lub) ciężkich reakcji nadwrażliwości - patrz punkt 4.3].
Jeśli po podaniu cefiksymu wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub reakcje anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać stosowanie cefiksymu i zastosować odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)
U pacjentów leczonych cefiksymem zgłaszano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, zespół DRESS) lub pęcherzowe reakcje skórne [toksyczna nektroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)] (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią ciężkie niepożądane reakcje skórne należy natychmiast przerwać stosowanie cefiksymu i zastosować odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Zaburzenia czynności nerek
Cefiksym należy podawać ze szczególną ostrożnością u pacjentów z klirensem kreatyniny < 20 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy kontrolować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania cefiksymu i antybiotyków aminoglikozydowych, polimyksyny B, kolistyny lub dużych dawek diuretyków pętlowych (np. furosemid), ze względu na możliwość dodatkowego pogorszenia czynności nerek. Dotyczy to szczególnie pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Stosowanie cefiksymu może powodować ostrą niewydolność nerek, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek. W razie wystąpienia ostrej niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie cefiximu i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) środki.

Biegunka i zapalenie okrężnicy związane z zakażeniem Clostridioides difficile
Leczenie cefiksymem w zalecanej dawce (400 mg) może istotnie zaburzać prawidłową florę jelita grubego i prowadzić do nadmiernego wzrostu bakterii z rodzaju *Clostridium*. Badania wskazują, że główną przyczyną biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku, jest toksyna wytwarzana przez *Clostridioides difficile*.
Przypadki biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea, CDAD) i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy zgłaszano w związku ze stosowaniem niemal wszystkich przeciwbakteryjnych produktów leczniczych, w tym cefiksymu, a ich nasilenie mieściło się w przedziale od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu, ważne jest, aby rozważyć to rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie leczenia lub po podaniu cefiksymu. Należy rozważyć przerwanie leczenia cefiksymem i zastosowanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit (patrz punkt 4.8).

Niedokrwistość hemolityczna
Zgłaszano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w tym zakończone zgonem, u pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne z grupy cefalosporyn (efekt klasy leków). Opisywano również ponowne wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej po kolejnym podaniu cefalosporyny u pacjenta, u którego wystąpiła niedokrwistość hemolityczna podczas wcześniejszego przyjmowania cefalosporyny, w tym cefiksymu. Jeśli podczas leczenia cefiksymem u pacjenta wystąpi niedokrwistość, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie niedokrwistości związanej z cefalosporyną i przerwać podawanie cefiksymu do momentu ustalenia przyczyny niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

Encefalopatia
Encefalopatię notowano podczas stosowania antybiotyków beta-laktamowych, w tym cefiksymu, (patrz punkty 4.8 i 4.9), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli podejrzewa się występowanie encefalopatii związanej ze stosowaniem cefiksymu, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Długotrwałe stosowanie
Długotrwałe stosowanie cefiksymu może prowadzić do nadmiernego namnażania się opornych drobnoustrojów.

Stosowanie cefiksymu może prowadzić do wystąpienia wymiotów i biegunki (patrz punkt 4.8). W takim przypadku skuteczność tego produktu leczniczego i (lub) innych przyjmowanych produktów leczniczych (takich, jak doustne środki antykoncepcyjne) może być zmniejszona.

Produkt leczniczy Xifia, 100 mg/5 mL, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,52 g sacharozy w 5 mL sporządzonej zawiesiny. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 2,5 mg benzoesanu sodu (E 211) w 5 mL sporządzonej zawiesiny. Benzoesan sodu (E 211) może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 mL sporządzonej zawiesiny, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje o działaniu nefrotoksycznym
Jednoczesne stosowanie z substancjami o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe, kolistyna, polimyksyna i wiomycyna) i silnie działającymi diuretykami (np. kwas etakrynowy lub furosemid) zwiększa ryzyko zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nifedypina
Nifedypina, antagonista kanałów wapniowych, może zwiększać biodostępność cefiksymu do 70%.

Przeciwzakrzepowe produkty lecznicze
Podobnie, jak w przypadku innych cefalosporyn, u niektórych pacjentów stwierdzano wydłużenie czasu protrombinowego. Z tego względu, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze oraz dostosować częstość kontroli Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Może wystąpić fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu, jeśli stosuje się roztwory Benedicta lub Fehlinga lub test tabletkowy z siarczanem miedzi. Należy stosować testów enzymatycznych z oksydazą glukozową.

Podczas leczenia antybiotykami z grupy cefalosporyn odnotowywano fałszywie dodatni wynik bezpośredniego odczynu Coombsa, dlatego należy pamiętać, że dodatni wynik tego odczynu mógł być spowodowany przez produkt leczniczy.

Może wystąpić fałszywie dodatni wynik oznaczenia ciał ketonowych w moczu, jeśli stosuje się testy z nitroprusydekiem. Należy stosować testy z cyjanonitrozylożelazianem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania cefiksymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, nie należy stosować cefiksymu u kobiet w ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią
Brak jest informacji dotyczących stosowania cefiksymu w okresie karmienia piersią, ale ogólnie uważa się, że cefalosporyny są dopuszczalne do stosowania w tym czasie.
Decyzję o karmieniu piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, w tym zwłaszcza biegunki lub zakażenia grzybiczego w wyniku zmian w mikroflorze jelitowej niemowlęcia. Niemowlęta karmione piersią należy monitorować pod kątem tych potencjalnych działań niepożądanych i stopnia ich nasilenia.

Płodność
Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone na myszach i szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Xifia wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią takie działania niepożądane, jak encefalopatia (która może obejmować drgawki, dezorientację, nadmierną senność lub nieprawidłowe ruchy) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane (zgodnie z wynikami badań klinicznych) przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tym punkcie zastosowano następującą konwencję do klasyfikacji działań niepożądanych, w zależności od częstości występowania:

- bardzo często (≥1/10);
- często (≥1/100 do <1/10);
- niezbyt często (≥1/1000 do <1/100);
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1000);
- bardzo rzadko (<1/10 000) oraz
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nadkażenie bakteryjne, nadkażenie grzybicze	Zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia	Leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna (patrz punkt 4.4)	Trombocytoza, neutropenia
Zaburzenia układu immunologiczne-go			Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, drgawki	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Nadaktywność psychoruchowa, encefalopatia (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha, nudności, wymioty	Wzdęcia, niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Obrzęk naczynioruchowy, świąd	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, pokrzywka	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4.), rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Ostra niewydolność nerek ze śródmiąższowym zapaleniem nerek (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zapalenie błon śluzowych, gorączka		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotrans-ferazy, fosfatazy alkalicznej)	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Dodatni wynik bezpośredniego i pośredniego testu Coombsa (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawki 2 g podawane zdrowym osobom dorosłym, powodowały objawy żołądkowo-jelitowe o umiarkowanym nasileniu, podobne do objawów obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

W przypadku ostrego zatrucia można spodziewać się biegunki, wymiotów i bólu brzucha.

Nie istnieje specyficzne antidotum. Można wykonać płukanie żołądka (jeśli od momentu przyjęcia produktu leczniczego upłynęło mniej niż 2 godziny) i, w razie konieczności, nawodnić pacjenta i wyrównać stężenie elektrolitów.

Dializa otrzewnowa i hemodializa nie usuwają klinicznie istotnych ilości antybiotyku z krążenia.

Istnieje ryzyko wystąpienia encefalopatii związanej ze stosowaniem antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefiksym, zwłaszcza w razie przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie, Cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD08.

Mechanizm działania
Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, działanie cefiksymu polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicylinę (ang. *penicillin-binding proteins*, PBP), np. transpeptydaz. Cefiksym wykazuje w warunkach *in vitro* działanie bakteriobójcze wobec wielu bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz dużą stabilność wobec wielu klinicznie istotnych beta-laktamaz.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)
W badaniach dotyczących zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych wykazano, że czas (T), w którym stężenie stężenie cefiksymu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) dla drobnoustroju wywołującego zakażenie, jest najlepiej skorelowany ze skutecznością. Szacuje się, że najlepsza odpowiedź terapeutyczna występuje, gdy T > MIC wynosi co najmniej 40-50% przerwy między kolejnymi dawkami.

Mechanizmy oporności
Oporność bakterii na cefiksym może wynikać z co najmniej jednego z następujących mechanizmów:
- Hydroliza przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. *extended spectrum beta lactamase*, ESBL) i (lub) przez kodowane chromosomalnie enzymy (AmpC), które mogą być indukowane lub stale wytwarzane przez niektóre gatunki tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- Zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny;
- Zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej niektórych organizmów Gram-ujemnych, ograniczająca dostęp do białek wiążących penicyliny;
- Bakteryjne pompy aktywnie usuwające substancję czynną z komórki.

W jednej komórce bakteryjnej może występować kilka mechanizmów oporności. W zależności od istniejących mechanizmów, u bakterii może wystąpić oporność krzyżowa na kilka lub wszystkie pozostałe antybiotyki beta-laktamowe i (lub) przeciwbakteryjne produkty lecznicze z innych grup.

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla cefiksymu. Są one wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość
Występowanie oporności może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów; wskazane jest także uzyskanie lokalnej informacji dotyczących oporności szczepów, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, może budzić wątpliwości.

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie: *Streptococcus pyogenes*
Bakterie tlenowe Gram-ujemne: *Citrobacter koseri*° *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Proteus mirabilis*%
Gatunki, dla których oporność nabyta może stanowić problem
Bakterie tlenowe Gram-ujemne: *Citrobacter freundii* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* %& *Klebsiella oxytoca* % *Klebsiella pneumoniae* % *Morganella morgani* *Serratia marcescens*
Gatunki naturalnie oporne
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie: *Enterococcus spp.* *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus spp.* Bakterie tlenowe Gram-ujemne: *Legionella pneumophila* *Pseudomonas aeruginosa* Inne drobnoustroje: *Chlamydia spp.* *Chlamydophila spp.* *Mycoplasma spp.*

° Nie było aktualnych danych w momencie publikacji tabeli. W literaturze głównej, standardowych opracowaniach i zaleceniach terapeutycznych zakłada się wrażliwość.
% Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. *extended spectrum beta-lactamase*, ESBL) są zawsze oporne.
& W izolatach pobranych u pacjentek z niepowikłanym zapaleniem pęcherza moczowego, częstość występowania oporności wynosi <10% szczepów, w pozostałych przypadkach ≥10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg, maksymalne stężenia w surowicy (C_{max}) wynoszą średnio 3 µg/mL; są one osiągane (T_{max}) po około 3 do 4 godzinach.

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg, maksymalne stężenia w surowicy są większe (3,4 – 5 µg/mL); nie są one wprost proporcjonalne do zwiększenia dawki.
Po podaniu wielokrotnym dawek 400 mg na dobę, w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych, przez okres dwóch tygodni, stężenie w surowicy i biodostępność pozostają niezmienione, co wskazuje na brak kumulacji substancji czynnej.

Po podaniu dawki 200 mg, biodostępność cefiksymu wynosi około 50%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zmienia istotnie biodostępności. Jednakże, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy jest opóźniony o około jedną godzinę.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 15 litrów. U zwierząt, cefiksym przenika do większości badanych tkanek, z wyjątkiem mózgu. U ludzi, po przyjęciu dawki 200 mg w odstępie 12 godzin, stężenia w płucach po 4 i 8 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki, wynoszą około 1 µg/g tkanki. Stężenia te są większe niż MIC 90% dla wrażliwych bakterii, wywołujących zakażenia płuc.

Eliminacja
Okres półtrwania ($T_{1/2}$) cefiksymu w fazie eliminacji wynosi od 3 do 4 godzin (średnio: 3,3 godziny). Produkt leczniczy jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej (16 do 20% przyjętej dawki); pozostałą drogą eliminacji, zachodzącą poza nerkami, jest wydalanie głównie z żółcią (25%).
Nie zidentyfikowano metabolitów ani w surowicy ani w moczu, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.
Wiązanie z białkami surowicy, głównie z albuminami, wynosi około 70%, niezależnie od stężenia (w przypadku dawek terapeutycznych).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
U niemowląt obserwuje się dłuższy okres półtrwania, większe AUC_{24} i większe wydalanie z moczem, w porównaniu ze starszymi dziećmi, u których parametry farmakokinetyczne są porównywalne z parametrami występującymi u osób dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku
Farmakokinetyka cefiksymu jest tylko nieznacznie zmieniona u osób w podeszłym wieku. Nie ma konieczności zmniejszania dawki w tej grupie pacjentów, w związku z niewielkim zwiększeniem maksymalnych stężeń w surowicy i biodostępności oraz niewielkiego zmniejszenia wydalania (15 do 25%).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja jest wolniejsza ($T_{1/2}$ = 6,4 godziny), ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań toksyczności przewlekłej nie wskazują, że u ludzi mogą wystąpić jakiekolwiek, nieznane do tej pory działania niepożądane. Ponadto, badania *in vivo* i *in vitro* nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie mutagenne. Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

Badania dotyczące wpływu na rozród przeprowadzono na myszach i szczurach, z zastosowaniem dawek do 400 razy większych niż dawka stosowana u ludzi. Badania te nie dostarczyły żadnych dowodów na występowanie zaburzeń płodności lub szkodliwe działanie cefiksymu na płód.
Nie stwierdzono działania teratogennego u królików po zastosowaniu dawek przekraczających do 4 razy dawki stosowanej u ludzi; obserwowano jednak dużą częstość poronień i zgony matek, co stanowi spodziewane konsekwencje znanej wrażliwości królików na wywołane antybiotykami zmiany flory bakteryjnej jelit.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Guma ksantan
Sodu benzoesan (E 211)
Aromat pomarańczowy *860293 TD0590B,* zawierający:

Substancje smakowe
Maltodekstrynę kukurydzianą
Sacharozę
Skrobię kukurydzianą modyfikowaną
Gumę akacjową (Guma arabska)
Mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych estryfikowane kwasem cytrynowym
Krzemu dwutlenek (E 551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Granulat: 2 lata.
Zawiesina po rekonstytucji: Sporządzoną zawiesinę można przechowywać przez 14 dni w temperaturze otoczenia (poniżej 25°C) lub w lodówce (2°C - 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Granulat: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej jest zapakowany w opakowania bezpośrednie – butelki o pojemności 150 mL z neutralnego szkła koloru brunatnego (typu III), z aluminiową zakrętką i polietylenowym uszczelnieniem.
Tekturowe pudełko zawiera jedną (1) butelkę, jedną plastikową miarkę z polipropylenu (PP) przeznaczoną wyłącznie do sporządzania zawiesiny, z zaznaczoną objętością 40 mL lub 66 mL, jedną strzykawkę doustną oraz ulotkę informacyjną. Każda butelka zawiera 32 g granulatu do sporządzenia 60 mL zawiesiny doustnej lub 53 g granulatu do sporządzenia 100 mL zawiesiny doustnej. Plastikowa strzykawka doustna (z polistyrenowym (PS) tłokiem, cylindrem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) oraz osłonką ochronną) o pojemności 5 mL, ze skalą od 0 mL do 5 mL i podziałką co 0,25 mL, nadrukowaną na tłoku strzykawki służy do odmierzania dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sporządzanie zawiesiny:
60 mL zawiesiny doustnej: Do sporządzenia zawiesiny należy użyć miarki znajdującej się w tekturowym pudełku. Dodać łącznie 40 mL wody oczyszczonej w dwóch porcjach i po każdym dodaniu wstrząsnąć.
100 mL zawiesiny doustnej: Do sporządzenia zawiesiny należy użyć miarki znajdującej się w tekturowym pudełku. Dodać łącznie 66 mL wody oczyszczonej w dwóch porcjach i po każdym dodaniu wstrząsnąć.

Dobrze wstrząsnąć butelką przed każdym zastosowaniem leku.
Do odmierzenia wymaganej, przepisanej ilości zawiesiny służy plastikowa strzykawka doustna z podziałką.
Plastikowa strzykawka doustna jest dołączona do opakowania.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Lublana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29593

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.09.2026