

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PANCEF 100 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 ml peroralne suspenzije (ena merilna žlička) vsebuje 100 mg cefiksima, kar ustreza 112,0 mg cefiksim trihidrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje saharozo in natrijev benzoat (E211). 5 ml peroralne suspenzije (ena merilna žlička) vsebuje 2,52 g saharoze in 2,5 mg natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do blago motno rumen zrnčast prašek z vonjem pomaranče.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba zdravila PANCEF je indicirana za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo na cefiksim občutljivi mikroorganizmi:

- akutne okužbe zgornjega in/ali spodnjega dela dihal (faringitis, tonzilitis, akutni bronhitis in akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, pljučnica, akutni in kronični sinusitis),
- akutno vnetje srednjega ušesa,
- okužbe sečil,
- nezapletena gonoreja (cervikalna, uretralna).

Pri predpisovanju zdravila PANCEF je treba upoštevati uradna priporočila za primerno predpisovanje antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajen dnevni odmerek je 400 mg, bodisi kot enkraten odmerek na 24 ur bodisi razdeljen na dva enaka odmerka po 200 mg na 12 ur.

Priporočen enkratni odmerek za zdravljenje okužb spodnjega dela sečil pri ženskah je 400 mg. Zdravljenje lahko traja 3 dni z odmerkom 400 mg na dan.

Priporočen enkratni odmerek za zdravljenje nezapletenih cervikalnih/uretralnih gonokoknih okužb je 400 mg.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki, stari 12 let in več ali tisti, ki tehtajo 50 kg in več

Otroci in mladostniki, stari 12 let in več ali tisti, ki tehtajo 50 kg in več, lahko prejmejo enak odmerek kot je priporočen za odrasle.

Otroci, stari od 6 mesecev do 12 let

Dnevni odmerek je 8 mg/kg telesne mase, bodisi kot enkratni odmerek na 24 ur bodisi razdeljen na dva enaka peroralna odmerka po 4 mg/kg telesne mase na vsakih 12 ur.

Predlagano odmerjanje glede na telesno maso:

Telesna masa (kg)	Odmerek/dan (mg)	Odmerek/dan (ml)	Odmerek/dan (žlička)
6,25	50	2,5	½*
12,50	100	5,0	1
18,75	150	7,5	1½*
25,00	200	10,0	2
31,25	250	12,5	2½*
37,50	300	15,0	3

*S priloženo merilno žličko odmerjanje predlaganega odmerka zdravila na 12 ur ni možno.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, nista ugotovljeni.

Starejši

Starejši bolniki lahko prejmejo enak odmerek kot je priporočen za odrasle (glejte zgoraj). Pred začetkom zdravljenja starejših bolnikov je potrebna ocena ledvičnega delovanja in prilagoditev odmerka v primeru hude ledvične okvare (očistek kreatinina je manj kot 0,33 ml/s, glejte »Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic«).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri odraslih bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem se cefixim lahko uporablja. Pri očistku kreatinina, ki je enak 0,33 ml/s ali večji, prilagajanje odmerka in razmika med odmerki ni potrebno. Pri bolnikih z očistkom kreatinina, ki je manjši od 0,33 ml/s, se priporoča odmerek 200 mg enkrat na dan.

Za bolnike, ki se zdravijo s kronično ambulantno peritonealno dializo ali hemodializo, veljajo glede odmerka in razmika med odmerki enaka priporočila kot za bolnike z očistkom kreatinina, ki je manjši od 0,33 ml/s.

Podatki glede uporabe cefiksima pri otrocih in mladostnikih z ledvičnim popuščanjem so pomanjkljivi, zato se uporaba cefiksima pri otrocih in mladostnikih z ledvičnim popuščanjem ne priporoča.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje traja ponavadi od 7 do 14 dni, odvisno od tega, kako huda je okužba. Streptokokne okužbe žrela je treba zdraviti 10 dni.

Način uporabe

Za navodila za pripravo suspenzije pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Zdravilo PANCEF je namenjeno samo za peroralno uporabo.

Zdravilo se jemlje neodvisno od hrane (glejte poglavje 5.2) s kozarcem vode.

Pripravljena suspenzija se odmerja s posebno polistirensko merilno žličko. Na merilni žlički sta oznaki za 2,5 ml in 5 ml.

Po uporabi steklenico takoj dobro zaprite.

Med že začetim zdravljenjem vnetja srednjega ušesa s suspenzijo, uporaba tablet namesto suspenzije ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge cefalosporinske antibiotike ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cefiksimum je treba dajati previdno bolnikom z znano preobčutljivostjo na peniciline (ker obstaja dokaz za delno navzkrižno preobčutljivostno reakcijo med penicilini in cefalosporini), druga zdravila ali kakršno koli drugo obliko alergije. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija (vključno z anafilaksijo), je treba zdravljenje s cefiksimumom ustaviti in zagotoviti vse potrebne ukrepe, po potrebi tudi za zdravljenje šoka.

V primeru hude ledvične okvare je treba odmerek cefiksimuma prilagoditi in zdravilo dajati zelo previdno (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom z boleznimi prebavil v anamnezi, še posebej s kolitisom (znani so primeri psevdomembranskega kolitisa). Pomembno je, da se pri bolnikih, ki med zdravljenjem z antibiotiki dobijo drisko, pomisli na diagnozo psevdomembranskega kolitisa.

Tako kot med uporabo drugih protimikrobnih zdravil se lahko tudi med dolgotrajnim zdravljenjem s cefiksimumom pojavi superinfekcija, ki jo povzročajo neobčutljivi mikroorganizmi (*C. difficile*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*).

Zdravilo PANCEF prašek za peroralno suspenzijo vsebuje pomožno snov saharozo. 5 ml pripravljene peroralne suspenzije vsebuje 2,52 g saharoze. Če količina saharoze v dnevnem odmerku presega 5 g, morajo to upoštevati sladkorni bolniki. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg natrijevega benzoata (E211) v 5 ml pripravljene peroralne suspenzije. Natrijev benzoat (E211) lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 5 ml pripravljene peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Probenecid podaljša izločanje cefiksimuma in tako zveča plazemsko koncentracijo cefiksimuma.

Cefiksimum med sočasno uporabo s karbamazepinom zveča koncentracijo karbamazepina.

Sočasna uporaba aminoglikozidov in cefiksimuma zveča nevarnost nefrotoksičnosti.

Pri nekaterih bolnikih je bilo pri zdravljenju z drugimi cefalosporini opaženo podaljšanje protrombinskega časa, zato je pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantna zdravila, potrebna previdnost.

Lažno pozitivne reakcije na glukozo v urinu se lahko pojavijo z Benedictovo ali Fehlingovo raztopino ali testnimi tabletami bakrovega sulfata, a ne pri testih, ki temeljijo na encimskih glukoznih oksidacijskih reakcijah.

Med zdravljenjem s cefalosporinskimi antibiotiki so poročali o lažno pozitivnem direktnem Coombsovem testu, zato je treba upoštevati, da je pozitiven Coombsov test lahko povzročen z zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskava na bregjih podganah, ki so jim dajali cefiksimum, je pokazala, da je prenos cefiksimuma preko placente majhen. Ustreznih in dobro kontroliranih raziskav pri nosečnicah ni.

Cefiksimum naj se v nosečnosti ne uporablja, razen kadar zdravnik oceni, da je to nujno potrebno.

Dojenje

Prenos cefiksimuma iz doječih podgan na dojene mladiče preko mleka je količinsko majhen. Podatkov o sekreciji cefiksimuma v materino mleko pri ljudeh ni.

Cefiksimum naj se med dojenjem ne uporablja, razen kadar zdravnik oceni, da je to nujno potrebno.

Plodnost

Raziskave reprodukcije na različnih živalskih modelih niso pokazale, da cefiksimum zmanjša plodnost ali škoduje zarodku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo PANCEF nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili v kliničnih raziskavah, je bila blagih in prehodnih.

Najpogosteje opisani neželeni učinki v kliničnih raziskavah, ki so se pojavili po prejetju zdravila v obliki tablet, so bile prebavne motnje. Simptomatsko zdravljenje teh simptomov je uspešno, simptomi pa izginejo tudi po prenehanju zdravljenja.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s cefiksimumom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti. Neželeni učinki so lahko zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki:

- prehodna trombocitopenija,
- levkopenija,
- eozinofilija,
- podaljšanje protrombinskega časa.

Bolezni imunskega sistema

Redki:

- preobčutljivostne reakcije v obliki izpuščaja, koprivnice, medikamentozne vročine in srbenja (te reakcije prenehajo po prekinitvi zdravljenja).

Zelo redki:

- multiformni eritem,
- Stevens-Johnsonov sindrom,
- serumski boleznij podobne reakcije.

Bolezni živčevja

Občasni:

- glavobol,
- vrtoglavica.

Bolezni prebavil

Občasni:

- driska,
- bolečine v trebuhu,
- dispepsija,
- flatulenca,
- navzea,
- bruhanje.

Zelo redki:

- psevdomembranski kolitis. V raziskavah je bilo nekaj dokazanih primerov psevdomembranskega kolitisa. Simptomi te bolezni se lahko pojavijo že med samim zdravljenjem ali pa po končanem zdravljenju.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki:

- prehodno zvečanje vrednosti ALT, AST in alkalne fosfataze.

Bolezni sečil

Zelo redki:

- prehodno zvečanje vrednosti sečnine ali kreatinina v krvi.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki:

- genitalna srbečica,
- vaginitis,
- kandidoza.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno izpiranje želodca. Specifičnega protistrupa ni. Cefiksim se s hemodializo ali peritonealno dializo ne izloči iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki; cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD08

Mehanizem delovanja

Cefiksim je protibakterijska snov iz skupine cefalosporinov. Tako kot drugi cefalosporini, cefiksim deluje protibakterijsko tako, da se veže za penicilin-vezoče proteine, vključene v sintezo bakterijske celične stene, in zavre njihovo delovanje. To vodi v razpad in smrt bakterijske celice.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Študije farmakokinetike in farmakodinamike so pokazale, da čas, ko plazemska koncentracija cefiksima preseže minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) za okužbo odgovornega organizma, najboljše korelira z učinkovitostjo.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost bakterij na cefiksim je lahko posledica enega ali več naslednjih mehanizmov:

- hidrolize s širokospektralnimi betalaktamazami (ESBL) in/ali s kromosomsko kodiranimi encimi (AmpC), ki so lahko inducirani ali stabilno deprimirani v nekaterih aerobnih gramnegativnih bakterijskih vrstah,
- zmanjšane afinitete penicilin-vezočih proteinov,
- zmanjšane prepustnosti zunanje membrane, ki omeji dostop do penicilin-vezočih proteinov pri nekaterih gramnegativnih organizmih,
- črpalk za iztok zdravila.

V posamezni bakterijski celici lahko hkrati obstaja več kot eden od teh mehanizmov odpornosti. Odvisno od prisotnega(ih) mehanizma(ov) imajo lahko bakterije izraženo navzkrižno odpornost proti večim ali vsem betalaktamskim in/ali protibakterijskim zdravilom drugih skupin.

Mejne vrednosti

Klinične minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za cefiksim so (EUCAST, januar 2011):

Organizem	Občutljiv (mg/l)	Odporen (mg/l)
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Enterobacteriaceae</i> * (samo za nezapletene okužbe sečil)	≤ 1,0	> 1
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto	pomanjkljivi podatki	

* Mejne vrednosti za *Enterobacteriaceae* bodo pokazale zmanjšano občutljivost, posredovano z najbolj klinično pomembnimi betalaktamazami pri *Enterobacteriaceae*. Tu in tam bodo vrste, ki tvorijo ESBL, občutljive. Z namenom kontrole okužbe, epidemiologije in nadzora lahko laboratoriji uporabijo specifične teste za presejanje in potrjevanje tvorbe ESBL.

Občutljivost

Razširjenost odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželen pridobitev lokalnih informacij o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste:

Grampozitivni aerobi:

*Streptococcus pyogenes*¹

Gramnegativni aerobi:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

*Proteus mirabilis*²

Vrste, pri katerih je odpornost lahko problem

<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> ³ <i>Enterobacter cloacae</i> ³ <i>Escherichia coli</i> ^{2,4} <i>Klebsiella oxytoca</i> ² <i>Klebsiella pneumoniae</i> ² <i>Morganella morganii</i> ³ <i>Serratia marcescens</i> ^{1,4}
Odporne vrste: <u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (delno odporen in odporen za penicilin) <u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <u>Drugi mikroorganizmi:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

¹Glede na literaturo in sedanja priporočila za zdravljenje je občutljivost verjetna.

²Naravna občutljivost večine sevov je delna.

³Sevi, ki proizvajajo širokospektralne betalaktamaze (ESBL), so vedno odporni.

⁴Stopnja odpornosti sevov pri bolnikih z nezapletenim vnetjem mehurja je < 10 %, pri drugih sevih pa ≥ 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira približno 40 do 50 odstotkov cefiksima, ne glede na to, ali ga bolnik zaužije med jedjo ali brez hrane; res pa je, da se zaradi prisotnosti hrane največja absorpcija cefiksima dogaja približno 0,8 ur pozneje. Pri zdravih odraslih prostovoljcih je bila povprečna največja koncentracija cefiksima za okoli 25 do 50 odstotkov večja po zaužitju peroralne suspenzije kot po zaužitju tablet. Pri njih je bila povprečna največja koncentracija po zaužitju 200-miligranskega odmerka peroralne suspenzije 3 µg/ml (razpon 1 do 4,5 µg/ml), po uporabi 400-miligranskega odmerka pa 4,6 µg/ml (razpon 1,9 do 7,7 µg/ml). Pri zdravih odraslih prostovoljcih je bila AUC po zaužitju 100 do 400-miligranskega odmerka peroralne suspenzije za povprečno 10 do 25 odstotkov večja kot po zaužitju tablet. Zvečano absorpcijo je treba upoštevati pri nadomestitvi tablet s suspenzijo. Največja serumska koncentracija je dosežena po dveh do šestih urah.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže od 50 do 60 odstotkov cefiksima. Porazdelitveni volumen je od 0,6 do 1,1 l/kg.

Izločanje

S sečem se v nespremenjeni obliki v 24 urah izloči približno 50 odstotkov absorbiranega odmerka, z žolčem pa okoli 10 odstotkov.

Serumska razpolovna doba cefiksima pri zdravih ljudeh ni odvisna od odmerjanja in znaša povprečno tri do štiri ure, pri nekaterih zdravih prostovoljcih pa tudi do devet ur. Dolga razpolovna doba omogoča odmerjanje zdravila enkrat na dan.

Starejši bolniki

Povprečna AUC pri stabilni koncentraciji je pri starejših bolnikih za povprečno 40 odstotkov večja kot pri zdravih odraslih.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina je od 0,33 do 0,66 ml/s) se povprečna serumska razpolovna doba cefiksima podaljša na 6,4 ure. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina je od 0,083 do 0,33 ml/s) se serumska razpolovna doba cefiksima podaljša na povprečno 11 ur in pol.

S hemodializo ali peritonealno dializo se iz telesa ne izloči bistvena količina zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
ksantanski gumi (E415)
natrijev benzoat (E211)
aroma pomaranče (saharoza)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljena suspenzija je pri temperaturi do 25 °C obstojna 14 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja pripravljene suspenzije glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z rjavo steklenico (steklo hidrolitske odpornosti tip III) s 53 g praška za peroralno suspenzijo za pripravo 100 ml peroralne suspenzije, jakosti 100 mg/5 ml, aluminijasto zaporko in belo polistirensko merilno žličko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava suspenzije:

Pred pripravo 100 ml peroralne suspenzije, jakosti 100 mg/5 ml, je potrebno steklenico s praškom nekajkrat pretresti, nato pa prašku v dveh delih dodati 66 ml prečiščene vode. Pripravljeno suspenzijo je potrebno nato dobro pretresti.

Pripravljena suspenzija je blago motno rumena in ima vonj pomaranče.
Pripravljena suspenzija je namenjena samo za peroralno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01216/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 02. 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 11. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05. 04. 2023