

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Axtrifia 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 albe până la aproape albe, de formă alungită, biconvexe, marcate cu o linie mediană pe ambele fete, cu dimensiunea de aproximativ 8,4 x 19,8 mm.

Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru înghițire facilă și nu pentru a împărți comprimatul în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Axtrifia 400 mg este indicat pentru tratamentul la adolescenți ≥ 12 și adulți pentru următoarele infecții bacteriene cauzate de organisme sensibile și atunci când aceste indicații pot fi tratate pe cale orală (vezi pct 4.4 și 5.1):

- Otită medie acută
- Sinuzită bacteriană acută
- Faringită bacteriană acută
- Exacerbare acută a bronșitei cronice
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Infecții necomplicate ale tractului urinar
- Gonoree acută necomplicată

Utilizarea cefiximei trebuie rezervată infecțiilor în care organismul cauzator este cunoscut sau suspectat că este rezistent la alte medicamente antibacteriene utilizate în mod obișnuit.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Doza recomandată de cefiximă este de 400 mg zilnic, în doză orală unică.

Durata tratamentului este de 7 zile, prelungită până la 14 zile, dacă este necesar.

- 400 mg (în 1 doză) timp de 7 până la 10 zile pentru otita medie acută și faringita bacteriană acută
- 400 mg (în 1-2 doze) timp de 3 zile pentru cistita acută necomplicată la pacienții de sex feminin
- 400 mg (în 1 doză) timp de 1 zi pentru gonoreea necomplicată

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice locale.

Copii și adolescenți

Axtrifia 400 mg nu trebuie utilizat la copii cu vârsta < 12 ani. Trebuie verificat dacă sunt disponibile alte forme farmaceutice.

Vârstnici

Pacienților vârstnici li se poate administra aceeași doză ca cea recomandată adulților. Funcția renală trebuie evaluată, iar doza trebuie ajustată în cazul insuficienței renale severe (vezi „Insuficiență renală”).

Insuficiență renală

Cefixima poate fi administrată în caz de disfuncție renală. Dozele și schema de administrare uzuale pot fi utilizate la pacienți cu clearance al creatininei ≥ 20 ml/minut. La pacienții la care clearance-ul creatininei este < 20 ml/minut, se recomandă ca doza de 200 mg administrată o dată pe zi să nu fie depășită. Cefixima nu este dializabilă prin hemodializă sau dializă peritoneală. 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 < 20 ml/minut.

Nu există date suficiente privind utilizarea cefiximei la copii și adolescenți cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea cefiximei la aceste grupuri de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie luat cu o cantitate suficientă de apă, iar comprimatele trebuie înghițite întregi sau pot divizate pentru a putea fi înghițite mai ușor. Jumătățile trebuie luate imediat una după cealaltă.

Axtrifia 400 mg poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefiximă, alte antibiotice din clasa cefalosporinelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare

Alegerea cefiximei pentru tratamentul individual al unui pacient trebuie să ia în considerare utilizarea adecvată a unui medicament oral cu cefalosporină de generația a treia, ținând cont în special de natura infecției și de riscul de selecție a bacteriilor rezistente.

Hipersensibilitate

Înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, trebuie luate în considerare antecedentele medicale detaliate pentru a detecta orice reacții de hipersensibilitate anterioare la cefalosporine, peniciline sau alte medicamente. Acest medicament trebuie administrat cu precauție la pacienții alergici la peniciline. Alergenitatea încrucișată parțială între peniciline și cefalosporine a fost stabilită atât *in vivo* (la om), cât și *in vitro* și, deși au fost rare, au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat reacții anafilactice, mai ales după administrare parenterală.

Antibioticele trebuie administrate cu prudență tuturor pacienților care au prezentat anterior alergii, în special la medicamente. Apariția oricărei reacții alergice necesită întreruperea tratamentului.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

La pacienții tratați cu cefiximă au fost raportate reacții cutanate severe, cum sunt necroliză epidermică toxică (NET, cunoscută și sub denumirea de sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), eritem cutanat indus de medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA). Când apar reacții adverse cutanate grave, tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt și trebuie inițiate terapii adecvate și/sau măsuri de precauție.

Diaree și colită asociate cu *Clostridioides difficile*

Utilizarea prelungită a antibioticelor poate determina dezvoltarea germenilor non-sensibili și, în special, o modificare a florei normale a colonului și poate duce la colonizarea cu *Clostridioides difficile*.

Studiile arată că toxina produsă de *C. difficile* este principala cauză a diareei asociate antibioticelor. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree în timpul sau după administrarea cefiximei. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu cefiximă și administrarea unor măsuri adecvate de tratament împotriva *C. difficile*. Măsurile secundare de tratament includ fluide, electroliți și suplimente de proteine. Nu trebuie administrați inhibitori ai peristaltismului.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, la pacienții care efectuează hemodializă sau dializă peritoneală, dozele acestui medicament trebuie reduse după caz (vezi pct. 4.2).

Precum în cazul altor cefalosporine, cefixima poate determina insuficiență renală acută, inclusiv nefrită tubulară interstițială, ca afecțiune patologică preexistentă. Dacă apare insuficiență renală acută, administrarea cefiximei trebuie întreruptă și trebuie adoptate măsuri adecvate.

Anemie hemolitică

Au fost raportate cazuri grave de anemie hemolitică, inclusiv decese, la pacienții tratați cu antibiotice din clasa cefalosporinelor (efect de clasă). De asemenea, a fost descrisă reparația anemiei hemolitice după reintroducerea în terapie a cefalosporinelor la un pacient cu antecedente de anemie hemolitică cu cefalosporine, inclusiv cefiximă. Dacă un pacient dezvoltă anemie pe cefiximă, trebuie luat în considerare diagnosticul de anemie asociată cefalosporinelor și tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt până la stabilirea etiologiei (vezi pct. 4.8).

Encefalopatie

Antibioticele betalactamice, inclusiv cefixima, predispun pacienții la riscul de encefalopatie (care poate include convulsii, confuzie, tulburări de conștiință sau mișcări anormale), în special în caz de supradozaj sau insuficiență renală.

Axtrifia 400 mg conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Antiacidele nu interferează cu absorbția cefiximei. Inhibitorii resorbției tubulare, cum este probenecidul, pot îngreuna excreția urinară a cefiximei, crescând valorile C_{max} și ASC_{24} . Administrarea concomitentă de substanțe cu potențial nefrotic (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%.

Terapia anticoagulantă

S-a raportat o creștere a timpului de protrombină la pacienții cărora li s-au administrat antibiotice (în special fluorochinolone, macrolide, ciclină, cotrimoxazol și anumite cefalosporine) și, prin urmare, se recomandă prudență atunci când se administrează cefiximă la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant pentru ajustarea frecvenței de control a INR (International Normalized Ratio). Antecedentele infecțioase sau inflamatorii ale pacientului, vârsta și starea generală par a fi factori de risc. În aceste circumstanțe, este dificil să se facă distincția între patologia infecțioasă și tratamentul acesteia în apariția dezechilibrului INR.

Interacțiuni cu testele de laborator

Poate să apară un rezultat fals pozitiv la testarea cetonelor în urină (folosind metoda de reacție cu nitroprusiac, dar nu și cu nitrofericianidă).

Poate apărea un rezultat fals pozitiv la testarea glucozei în urină cu reactivi pe bază de cupru, dar nu cu teste bazate pe reacții enzimatică cu glucoză oxidază. Testele Coombs cu pozitivitate falsă au fost descrise în timpul tratamentului cu cefalosporine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate sau nu există date privind utilizarea cefiximei la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat prezența unor efecte nocive directe sau indirecte asupra toxicității funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Axtrifia 400 mg în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea pacientelor necesită tratament cu cefiximă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cefixima se excretă în laptele uman. Studiile la animale efectuate la șobolan au evidențiat excreția cefiximei în laptele de șobolan. Axtrifia 200 mg trebuie utilizat în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă diareea sau candidoza apar la sugar în timpul alăptării, trebuie luată decizia fie de a se întrerupe alăptarea, fie de a se întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Axtrifia 200 mg, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul cefiximei asupra fertilității la om nu a fost studiat. Studiile asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3)

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

Axtrifia 400 mg are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul reacțiilor adverse, cum sunt encefalopatia (care poate include convulsii, confuzie, tulburări de conștiință sau mișcări anormale) (vezi pct. 4.4, 4.8, 4.9), pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

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)

Infecții și infestări

Rare: Utilizarea prelungită sau repetată poate duce la suprainfecții secundare cauzate de bacterii sau fungi nesusceptibili.

Foarte rare: Colită asociată antibioticelor
Cu frecvență necunoscută: Vaginită

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Eozinofilie, hipereozinofilie

Foarte rare: Modificarea numărului de celule sanguine, de exemplu, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie sau trombocitopenie. Insuficiență de coagulare a sângelui, anemie hemolitică

Cu frecvență necunoscută: Trombocitoză, neutropenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice cum sunt urticarie sau angioedem, boală serică

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Anorexie

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Cefalee

Rare: Amețeli

Foarte rare: Hiperactivitate tranzitorie

Cu frecvență necunoscută: Convulsii, encefalopatie (vezi pct 4.4)

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Scaune moi și diaree

Mai puțin frecvente: Tulburări sub formă de dureri de stomac, tulburări digestive, greață, vărsături

Rare: Lipsa poftei de mâncare, flatulență, dispepsie

Foarte rare: Colită pseudomembranoasă

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: Hepatită și icter colestatic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Erupții cutanate (eritem, exantem)

Rare: Prurit și inflamație a membranelor mucoase

Foarte rare: Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) (vezi pct 4.4)

Cu frecvență necunoscută: Sindrom DRESS

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Insuficiență renală acută cauzată de nefrită interstițială

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: Febră medicamentoasă, artralgie, pirexie, edem facial, prurit genital

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: Creșterea valorilor enzimelor hepatice (transaminaze, fosfatază alcalină)

Rare: Hiperuremie

Foarte rare: Hipercreatininemie

Cu frecvență necunoscută: Hiperbilirubinemie

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific.

Dacă sunt ingerate cantități mari de cefiximă, trebuie inițiat tratamentul simptomatic.

Cefixima nu este eliminată din circulație în cantități semnificative prin dializă.

Până la 2 g pe zi, la voluntarii sănătoși, medicamentul a prezentat același profil de tolerabilitate observat la pacienții tratați cu dozele terapeutice recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic, alte antibacteriene beta-lactamice, cefalosporine de a treia generație, codul ATC: J01DD08.

Mecanism de acțiune

Cefixima are acțiune bactericidă *in vitro* atât împotriva bacteriilor Gram-pozitive, cât și a celor Gram-negative și are un nivel ridicat de stabilitate pentru multe beta-lactamaze relevante din punct de vedere clinic. Cefixima acționează prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian prin blocarea proteinelor care leagă penicilina (PBP3, 1a și 1b). Spectrul antibacterian al cefiximei nu este, totuși, la fel de larg ca cel al cefalosporinelor parenterale de generația a treia.

Relația PK/PD

Eficacitatea antibacteriană a cefiximei depinde, în principal, de perioada de timp în care nivelul său este peste concentrația minimă inhibitorie (CMI).

Mecanisme de rezistență

- Inactivarea β -lactamazelor: Cefixima poate fi hidrolizată de anumite β -lactamaze, în special de β -lactamaze cu spectrul larg extins (ESBL) ale, de exemplu, *Escherichia coli* sau *Klebsiella pneumoniae* sau de β -lactamaze de tip AmpC exprimate constitutiv ale, de exemplu, *Enterobacter cloacae*. Utilizarea cefiximei pentru infecții cauzate de bacterii cu β -lactamaze tip AmpC inductibile și cu susceptibilitate *in vitro* împotriva cefiximei, pot determina riscul selecției mutante bacteriene, care exprimă constitutiv β -lactamazele de tip AmpC.
- Afinitate redusă a PBP pentru cefiximă: rezistența dobândită a tulpinilor de *Pneumococcus* sau altor tulpini *Streptococcus* se bazează pe modificarea PBP post-mutație.
- Penetrarea redusă a membranei celulare externe a cefiximei la bacterii Gram-negative determină blocarea insuficientă a PBP.
- Transportul activ al cefiximei către exteriorul membranei celulare prin intermediul pompelor de eflux.

Există o rezistență încrucișată parțială sau completă între cefiximă și alte cefalosporine și peniciline.

Criterii interpretative de testare a susceptibilității

Criteriile de interpretare a CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru testarea susceptibilității care au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene pentru cefiximă sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

- În urma administrării orale a unei doze unice de 200 mg, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt, în medie, 3 g/ml și sunt atinse (T_{max}) în aproximativ 3 până la 4 ore.
- În urma administrării unei doze de 400 mg, concentrațiile serice maxime sunt mai mari (3,4 – 5 μ g/ml), dar nu proporțional cu creșterea dozelor.
- După 15 zile de administrare repetată a 400 mg/zi în una sau două doze, concentrațiile serice și biodisponibilitatea au rămas neschimbate, reflectând absența acumulării ingredientului activ.
- După administrarea a 8 mg/kg cefixime în suspensie, la copii și adolescenți se obțin concentrații plasmatice similare celor atinse la adulți după o doză de 400 mg.
- Biodisponibilitatea cefiximei este de aproximativ 50% și nu este afectată de mese. Cu toate acestea, debutul concentrațiilor serice maxime este întârziat cu aproximativ o oră.

Distribuție

- Volumul aparent de distribuție este de ordinul a 15 litri. La animale, distribuția cefiximei în majoritatea țesuturilor (cu excepția creierului) determină concentrații tisulare mai mari decât CMI ale tulpinilor sensibile (0,20 μ g/ml).

Eliminare

- Eliminarea cefiximei se caracterizează printr-un timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) cuprins între 3 și 4 ore. Produsul este eliminat pe cale renală sub formă nemodificată (16-25% din doza ingerată), în timp ce eliminarea extrarenală este, în esență, biliară.
- Nu au fost identificați metaboliți serici sau urinari nici la animale, nici la om.
- Aproximativ 70% se leagă de proteinele serice, în principal de albumină, indiferent de concentrație (la doze terapeutice).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

- În cazurile de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/minut), creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a concentrațiilor plasmatice maxime necesită o reducere a dozei zilnice de la 400 la 200 mg/zi.

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

- Farmacocinetica cefiximei este ușor modificată la vârstnici. Creșterea ușoară a concentrațiilor serice maxime și a biodisponibilității, precum și scăderea redusă a cantității excretate (15-25%), nu necesită nicio reducere a dozei la această categorie de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice relevante pentru medicul prescriptor, care să fie suplimentare celor deja incluse în alte secțiuni ale Rezumatului caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hidrogenofosfat de calciu

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului

Copolimer grefat de macrogol – alcool polivinilic
Talc
Mono/digliceride
Dioxid de titan (E 171)
Alcool polivinilic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/Al
Mărimi de ambalaj: 5, 7, 10 și 14 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16124/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025

