

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axtrifia 100 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de suspensie orală reconstituită conține cefiximă 100 mg (sub formă de cefiximă trihidrat).
Fiecare ml de suspensie orală reconstituită conține cefiximă 20 mg (sub formă de cefiximă trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

5 ml de suspensie orală reconstituită conțin sucroză 2335,33 mg și benzoat de sodiu 3,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Axtrifia este indicat pentru tratarea următoarelor infecții la copii cu vârsta ≥ 6 luni

- infecții bronșice și pulmonare,
- otită medie acută, mai ales recurentă,
- pielonefrită acută după tratamentul cu antibiotice cu administrare parenterală, cu durată de cel puțin 4 zile.

În plus, Axtrifia este utilizat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar inferior la copiii cu vârsta de peste 3 ani, cu excepția afecțiunilor infecțioase severe.

Utilizarea cefiximei trebuie rezervată pentru infecțiile în care agentul cauzal este cunoscut sau suspectat a fi rezistent la alte medicamente antibacteriene frecvent utilizate.

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

4.2 Doze și mod de administrareDozeAdulți și adolescenți

Pentru adolescenții și adulții fără dificultăți de înghițire, se recomandă utilizarea cefiximei sub formă de comprimate.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la 11 ani:

Se recomandă ca cefixima să fie administrată copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani sub formă de suspensie orală, deoarece doza de 200 mg nu este adecvată pentru această grupă de vârstă.

Doza zilnică recomandată este de 8 mg/kg corp, administrată fie în doză unică, fie împărțită în două doze, la intervale de 12 ore, adică 4 mg/kg per doză (vezi Tabelul 1).

Durata unei scheme de tratament uzuale este de 7 zile. Aceasta se poate continua până la 14 zile, dacă este necesar.

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice locale.

Recomandările privind doza pentru seringă de administrare orală (10 ml și 5 ml, gradată la fiecare 0,25 ml) sunt prezentate în tabelul de mai jos, deoarece medicamentul este furnizat cu o astfel de seringă.

Recomandările privind dozele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 1: Recomandari privind doza

		SERINGĂ
Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)	Doza zilnică (ml) utilizând seringă gradată pentru administrare orală (doza poate fi administrată sub formă de doză unică sau divizată în 2 doze)
2,5	20	1 ml sau 2 x 0,5 ml
5	40	2 ml sau 2 x 1 ml
6	48	2,5 ml sau 2 x 1,25 ml
7,5	60	3 ml sau 2 x 1,5 ml
10	80	4 ml sau 2 x 2 ml
12,5	100	5 ml sau 2 x 2,5 ml
15	120	6 ml sau 2 x 3 ml
17,5	140	7 ml or 2 x 3,5 ml
20	160	8 ml sau 2 x 4 ml
22,5	180	9 ml sau 2 x 4,5 ml
25	200	10 ml sau 2 x 5 ml
27,5	220	11 ml sau 2 x 5,5 ml
30	240	12 ml sau 2 x 6 ml
37,5	300	15 ml sau 2 x 7,5 ml
>37,5 (și pacienți cu	400	20 ml sau 2 x 10 ml

vârsta de 12 ani și peste)		
----------------------------	--	--

Copii cu vârsta sub 6 luni

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea cefiximei la copii cu vârsta sub 6 luni.

Insuficiența 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 de 20 ml/minut sau mai mare. La pacienții la care clearance-ul creatininei este mai mic de 20 ml/minut, se recomandă ca doza de 200 mg administrată 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/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.

Mod de administrare

Axtrifia se administrează numai pe cale orală. Înainte de fiecare utilizare, flaconul trebuie agitat bine. Axtrifia poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Suspensia orală este de culoare albă până la ușor gălbuie.

Seringa pentru administrare orală atașată trebuie utilizată pentru a extrage volumul corespunzător dozei necesare per kg corp și pentru administrare orală.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare

Selectarea cefiximei pentru tratamentul unui pacient trebuie să țină cont de oportunitatea utilizării unei cefalosporine 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 evaluate antecedentele medicale pentru a identifica eventualele reacții de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte medicamente. Acest medicament trebuie administrat cu precauție la persoanele alergice la peniciline. A fost stabilită alergenitatea încrucișată parțială între peniciline și cefalosporine, atât *in vivo* (la om), cât și *in vitro*, și, deși au fost rare, au fost raportate cazuri de 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, precum necroliză epidermică toxică (NET, cunoscută și sub denumirea de sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), sindrom de hipersensibilitate la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele manifestărilor cutanate grave și trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt imediat după prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a leziunilor mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate cutanată.

Diaree și colită asociate cu *Clostridium difficile*

Au fost raportate cazuri de colită și colită pseudomembranoasă asociate cu aproape toate antibioticele, inclusiv cefiximă, cu severitate variată, de la forme ușoare la cele amenințătoare pentru viață. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree în timpul sau după administrarea cefiximei. Se recomandă întreruperea tratamentului cu cefiximă și inițierea unui tratament specific împotriva *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrați inhibitori ai peristaltismului.

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, au fost raportate cazuri de reapariție a anemiei hemolitice după reintroducerea unei cefalosporine la un pacient cu antecedente de anemie hemolitică în urma administrării acestui medicament. Dacă un pacient dezvoltă anemie hemolitică în urma administrării de cefiximă, se va lua în considerare diagnosticul de anemie asociată cu administrarea de cefalosporine și se va întrerupe tratamentul cu cefiximă până la stabilirea clară a etiologiei (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă peritoneală sau hemodializă, dozele acestui medicament trebuie reduse după caz (vezi pct. 4.2 și 5.2). Ca și în cazul altor cefalosporine, cefixima poate provoca insuficiență renală acută, inclusiv nefrită tubulară interstițială, ca afecțiune patologică preexistentă. În caz de insuficiență renală acută, administrarea cefiximei trebuie întreruptă și trebuie adoptate măsuri și/sau terapii adecvate.

Encefalopatie

Antibioticele betalactamice, inclusiv cefiximă, 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 conține sucroză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

5 ml soluție orală conțin 2335,33 mg zahăr. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

Axtrifia conține 3,75 mg benzoat de sodiu per 5 ml.

Axtrifia 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

Reacții la medicament

Antiacidele nu interferează cu absorbția cefiximei. Inhibitorii resorbției tubulare, precum probenecidul, pot îngreuna excreția urinară a cefiximei, crescând valorile C_{max} și ASC_{24} .

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%.

Terapia anticoagulantă

Au fost raportate numeroase cazuri de creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții tratați cu antibiotice, inclusiv cefalosporine. Contextul infecțios sau inflamator al pacientului, vârsta și starea

generală par a fi factori de risc. În aceste condiții, poate fi dificil de stabilit dacă dezechilibrul INR este cauzat de patologia infecțioasă sau de tratamentul acesteia.

Interacțiuni cu testele de laborator

- reacții fals-pozitive la detectarea corpurilor cetonici în urină (prin metoda cu nitroprusiat).
- reacții fals-pozitive la determinarea glicozuriei (se recomandă utilizarea testelor pe bază de glucozo-oxidază).
- reacții fals-pozitive în cazul testelor Coombs, raportate în timpul tratamentului cu cefalosporină.

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, se recomandă evitarea utilizării Axtrifia în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care tratamentul cu cefiximă este considerat necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cefixima se excretă în laptele matern. Studiile la animale efectuate la șobolan au indicat excreția cefiximei în laptele matern. Axtrifia trebuie utilizat în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă apar diareea sau candidoză la sugar în timpul alăptării, mama nu trebuie să alăpteze copilul pe durata tratamentului, iar, dacă este necesar, tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul cefiximei asupra fertilității la om. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere nu indică existența unor efecte nocive asupra fertilității.

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

Axtrifia nu are nicio influență sau are 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)

Tabelul 2: Prezentare generală a frecvenței reacțiilor adverse în cadrul clasificării pe organe, aparate și sisteme

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
---	-----------------	-----------

Infecții și infestări	Suprainfecție secundară, cauzată de bacterii sau fungi nesusceptibili	Rare
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Rare
	Modificări la nivelul celulelor sanguine, de exemplu, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie, trombocitopenie. Tulburări de coagulare, anemie hemolitică.	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate de toate gradele – cum sunt eritem, palpitații, dispnee, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, angioedem	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Mai puțin frecvente
	Amețeli	Rare
	Hiperactivitate tranzitorie	Foarte rare
	Convulsii	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Scaune moi și diaree (vezi pct. 4.4)	Frecvente
	Dureri abdominale, tulburări digestive, greață, vărsături	Mai puțin frecvente
	Flatulență, pierderea apetitului alimentar	Rare
	Colită pseudomembranoasă	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Creșterea reversibilă a valorilor serice ale enzimelor hepatice (transaminaze și fosfataza alcalină)	Mai puțin frecvente
	Hepatită și icter colestatic	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii (eritem, exantem)	Mai puțin frecvente
	Prurit și inflamație a mucoaselor	Rare
	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)	Foarte rare
	Erupții cutanate induse de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creștere tranzitorie a concentrațiilor de uree serică	Rare
	Creștere a creatininei plasmatice, nefrită interstițială	Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră asociată cu administrarea medicamentului	Rare
Investigații diagnostice	Valori crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, fosfatază alcalină)	Mai puțin frecvente
	Creștere a ureei sanguine	Rare
	Creștere a creatininei sanguine	Foarte rare

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 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. În cazul ingerării unor cantități mari de cefiximă, trebuie inițiat tratamentul simptomatic. Hemodializa sau dializa peritoneală nu pot elimina cefixima din plasmă.

Antibioticele betalactamice, inclusiv cefiximă, predispun pacienții la riscul de encefalopatie, în special în caz de supradozaj sau insuficiență renală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, alte antibiotice beta-lactamice, cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD08.

Proprietăți generale

Cefixima este un antibiotic cefalosporinic oral, similar din punct de vedere structural, al spectrului bacterian și al stabilității față de beta-lactamază cu cefalosporinele parenterale de generația a treia, precum cefotaxima.

Mecanism de acțiune

Cefixima exercită o acțiune bactericidă atât împotriva bacteriilor Gram-pozitive, cât și a celor negative și are un nivel ridicat de stabilitate pentru multe beta-lactamaze relevante 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 precum 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 inhibitoare (CMI).

Mecanisme de rezistență

- Inactivarea β -lactamazelor: Cefixima poate fi hidrolizată de anumite β -lactamaze, în special de β -lactamaze cu spectrul extins (ESBL) prezente, de exemplu, la *Escherichia coli* sau *Klebsiella pneumoniae* sau de β -lactamaze de tip AmpC exprimate constitutiv, cum sunt cele din *Enterobacter cloacae*. Utilizarea cefiximei pentru infecții cauzate de bacterii cu β -lactamaze de tip AmpC inductibile și susceptibilitate *in vitro* la cefiximă, poate determina riscul selecției de tulpini bacteriene mutante, 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 după mutație.
- Penetrarea redusă a membranei celulare externe de către cefiximă la bacteriile Gram-negative determină o blocare insuficientă a PBP.
- Transportul activ al cefiximei prin intermediul pompelor de eflux către exteriorul membranei celulare.

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

Susceptibilitate

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. După caz, dacă prevalența rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului antibiotic este discutabilă în cel puțin unele tipuri de infecții, trebuie solicitată opinia experților.

<u>Specii sensibile în mod uzual</u>
<u>Aerobe, Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobe, Gram-negative:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă</u>
<u>Aerobe, Gram-pozitive</u> <i>Enterobacter cloacae</i> [§] <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobe, Gram-negative:</u> <i>Citrobacter freundii</i> [§] <i>Escherichia coli</i> ^{%&} <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Morganella morganii</i> [§] <i>Serratia marcescens</i> ^{§°}
<u>Specii inerent rezistente</u>
<u>Aerobe, Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermediare și rezistente la penicilină)
<u>Aerobe, Gram-negative</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. Alte microorganisme <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp.

°Nu au fost disponibile date actualizate la momentul publicării tabelului. În literatura de specialitate și în recomandările terapeutice actuale, se presupune susceptibilitatea.

+ Cefixima are activitate redusă împotriva stafilococilor (indiferent de gradul de sensibilitate la meticilină)

§ Sensibilitate intermediară naturală.

% Tulpinile producătoare de 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

- În urma administrării orale a unei doze unice de 200 mg, concentrațiile plasmatice maxime ($C_{\max}$) sunt, în medie, 3 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$), dar nu cresc 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 substanței active.
- Biodisponibilitatea cefiximei este de aproximativ 50% la o doză de 200 mg. Absorbția nu este afectată de prezența alimentelor. Cu toate acestea, debutul concentrațiilor serice maxime este întârziat cu aproximativ o oră.

Distribuție

- Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 70%, în principal, de albumină, indiferent de concentrație (la doze terapeutice).
- Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 15 litri. La animale, cefixima difuzează în majoritatea țesuturilor studiate, cu excepția creierului. La om, după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 12 ore, concentrațiile pulmonare la 4 și 8 ore după ultima doză sunt de aproximativ 1 $\mu\text{g/g}$ de țesut, depășind CMI a 90% dintre germenii sensibili responsabili de infecțiile pulmonare.

Eliminare

- Eliminarea cefiximei se caracterizează printr-un timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) cuprins între 3 și 4 ore (în medie: 3,3 ore). Produsul este eliminat pe cale renală sub formă nemodificată (16-20% din doza ingerată), în timp ce eliminarea extrarenală se face, în esență, pe cale biliară (25%).
- Nu au fost identificați metaboliți serici sau urinari nici la animale, nici la om.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

După administrarea a 8 mg/kg cefiximă în suspensie, la copii și adolescenți se obțin concentrații serice similare celor obținute la adulți după o doză de 400 mg.

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 reducerea 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 ușoară a cantității excretate (15-25%) nu necesită reducerea dozei la această categorie de pacienți.

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 dovadă privind existența unui potențial de mutagenitate. Nu au fost realizate studii pe termen lung privind carcinogenitatea. Au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere 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, induse de cefiximă. 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 crescută 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.

Mai multe teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* s-au dovedit negative. Prin urmare, acțiunea mutagenă a cefiximei la om poate fi exclusă în siguranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă xantan

Benzoat de sodiu (E 211)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Sucroză

Aromă de căpșuni (conține agent aromatizant, gumă arabică, trietilcitrat și acid citric)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire: suspensia reconstituită poate fi păstrată timp de 14 zile la temperaturi sub 25°C sau la frigider (2-8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul bine închis.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Axtrifia este ambalat într-un flacon rotund din sticlă de culoare brună, de tip III, cu marcaj de umplere, închis cu capac filetat din polietilenă, prevăzut cu sistem de protecție pentru copii. Ambalajul conține o seringă pentru administrare orală de 5 ml și 10 ml, gradată în diviziuni de 0,25 ml.

Mărimi de ambalaj:

Flacon de 60 ml conținând 21,2 g pulbere pentru 40 ml suspensie

Flacon de 60 ml conținând 26,5 g pulbere pentru 50 ml suspensie

Flacon de 180 ml conținând 53 g pulbere pentru 100 ml suspensie

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru pregătirea suspensiei:

- Întoarceți flaconul și agitați-l pentru a dispersa pulberea. Această operațiune facilitează reconstituirea în cazul în care pulberea este compactată pe fundul flaconului.
- Umpleți flaconul cu apă de la robinet până la marcajul (→) de pe etichetă*, închideți bine capacul și agitați bine flaconul timp de cel puțin 30 de secunde până când pulberea este complet dispersată. Lăsați suspensia să stea un timp scurt (2 minute).
- În cazul în care nivelul este sub marcajul de pe etichetă, adăugați din nou apă până la semn, închideți capacul și agitați bine flaconul timp de încă 30 de secunde.
- Dacă observați orice aglomerări, continuați să agitați până când suspensia devine omogenă.
- Nu este permisă diluarea ulterioară cu apă.
- Lăsați suspensia să stea o perioadă scurtă de timp (2 minute)
- Suspensia are o culoare albă până la ușor gălbuie și poate fi păstrată timp de 14 zile când la temperaturi sub 25°C sau la frigider (2-8 °C). A nu se congela.
- **Agitați bine flaconul cu suspensie înainte de fiecare utilizare.**
- Utilizați seringă din plastic pentru administrare orală (gradată în diviziuni de 0,25 ml) pentru a măsura și administra cantitatea necesară de suspensie prescrisă. Clătiți seringă cu apă după fiecare utilizare.

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

* Instrucțiune alternativă pentru prepararea suspensiei orale

În loc să folosiți marcajul de pe etichetă, pulberea poate fi reconstituită utilizând o cantitate exactă de apă, împărțită în două porțiuni egale, conform tabelului de mai jos:

- După adăugarea primei porțiuni de apă, închideți bine capacul și agitați puternic flaconul timp de cel puțin 30 de secunde până când pulberea este complet dispersată.
- După adăugarea celei de-a doua părți rămase de apă, închideți bine capacul și agitați bine flaconul timp de încă 30 de secunde.
- Lăsați suspensia să stea o scurtă perioadă de timp (2 minutes)

Mărimi de ambalaj	Cantitatea totală de apă pentru reconstituire
40 ml suspensie orală conținând cefiximă 100 mg/5ml	28 ml de apă (în două porțiuni)
50 ml suspensie orală conținând cefiximă 100 mg/5ml	35 ml de apă (în două porțiuni)
100 ml suspensie orală conținând cefiximă 100 mg/5ml	70 ml de apă (în două porțiuni)

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

16133/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025