

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefixime Medochemie 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 447.68 mg cefiximtrihydrat motsvarande 400 mg cefixim. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Cefixime Medochemie 400 mg tabletter är ljusbruna, ovala, bikonvexa och filmdragerade. Brytskåra på båda sidor. Storlek $18.2 \pm 0.3 \text{ mm} \times 9.2 \pm 0.3 \text{ mm}$. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cefixime Medochemie är avsett för vuxna och ungdomar över 12 år för som behandling mot infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för cefixim (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Akut otitis media
- Akut bakteriell sinuit, faryngotonsillit
- Akut exacerbation av kronisk bronkit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Okomplicerad urinvägsinfektion.
- Okomplicerad akut gonorré

Användning av cefixim bör reserveras för infektioner där den orsakande organismen är känd för att vara resistent mot andra vanligt förekommande antibakteriella medel.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Rekommenderad dos av Cefixime Medochemie är 400 mg per dag (1 tablett) som en dos, eller 200 mg ($\frac{1}{2}$ tablett) var 12:e timme.

Äldre:

Dosjustering är inte nödvändigt, förutom vid allvarligt nedsatt njurfunktion (se nedan).

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel kan ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kreatininclearance $\geq 20 \text{ ml/min}$ är dosjustering inte nödvändigt.

Hos patienter med kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min}$, rekommenderas att inte överstiga en daglig dos av 200 mg.

Dos och doseringsregim för patienter i kronisk ambulatorisk peritonealdialys eller hemodialys bör följa samma rekommendationer som för patienter med kreatininclearance < 20 ml/min. Cefixim kan inte dialyseras med hemodialys eller peritonealdialys

Det finns endast otillräckliga data om användningen av cefixim hos barn och ungdomar med njursufficiens. Därför rekommenderas inte användning av cefixim i dessa patientgrupper.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion tar det längre tid för att uppnå maximal koncentration av cefixim i kroppen. Dosjustering är inte nödvändigt för dessa patienter.

Pediatrisk population

Cefixime Medochemie 400 mg filmdragerade tabletter skall inte användas hos barn ≤ 12 år. Andra läkemedelsformer bör användas om dessa finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna skall sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Tabletten kan delas i två lika stora doser. Brytskåran kan också användas för att dela tabletten så att den blir enklare att svälja.

Tabletterna kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, antibiotika från gruppen betalaktamer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av cefixim under graviditet och amning bör ske med försiktighet, kontraindikationen överkänslighet mot cefixim eller dess hjälpämnen skall respekteras och dosreduktion skall göras vid njursvikt.

Behandling med cefalosporiner hos patienter med överkänslighet mot penicillin måste ske med försiktighet, på grund av rapporter om korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner som resulterat i allvarliga reaktioner (inklusive anafylaxi), för båda grupperna av substanser (se avsnitt 4.3).

Allvarliga hudbiverkningar inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med utslag, eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med cefixim. Om allvarliga hudreaktioner inträffar, skall behandling med cefixim omedelbart avbrytas och lämpliga behandlingsåtgärder ska initieras

I likhet med andra cefalosporiner kan cefixim orsaka akut njursvikt, inklusive interstitiell nefrit. När akut njursvikt inträffar ska behandlingen med cefixim avbrytas och lämpliga behandlingsåtgärder vidtas.

Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling med cefiximpreparat och aminoglykosidantibiotika, polymyxin B, kolistin eller högdos loopdiuretika (t.ex. furosemid) på grund av sannolikheten för ytterligare försämring av njurfunktionen. Detta gäller särskilt för patienter som redan har begränsad njurfunktion (se avsnitt 4.5).

Cefixim ska användas med särskild försiktighet vid gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Långvarig användning av cefixim kan resultera i överväxt av ej mottagliga organismer. Behandling med bredspektrumantibiotika kan orsaka förändringar i den normala tarmfloran och leda till överväxt av klostridier. Studier indikerar att *Clostridioides difficile* producerar ett toxin som är den primära orsaken till antibiotikaassocierad diarré. Pseudomembranös kolit är associerat med

användning av bredspektrumantibiotika (makrolider, semi-syntetiska penicilliner, lincosamider och cefalosporiner inklusive cefixim). Det är viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré under eller efter användning av antibiotika.

Svår diarré på grund av pseudomembranös kolit, som uppträder under eller efter behandling med cefixim, kan vara livshotande (se avsnitt 4.8). Om diagnosen pseudomembranös kolit misstänks, ska behandlingen med cefixim omedelbart avbrytas och lämpliga behandlingsåtgärder vidtas.

Det kan finnas ett behov av endoskopiska ingrepp såsom sigmoidoskopi eller bakteriologiska ingrepp. Behandlingsåtgärder inkluderar vätskor, elektrolyter och proteintillskott. Om koliten inte förbättras efter utsättning av läkemedlet eller om symtomen förvärras, är behandling med oralt vankomycin indicerat, vilket är det antibiotikum som väljs vid pseudomembranös kolit orsakad av *C. difficile*. Andra orsaker till kolit måste uteslutas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Läkemedelsinducerad hemolytisk anemi, inklusive allvarliga fall med dödlig utgång, har beskrivits för cefalosporiner (som klass). Återfall av hemolytisk anemi efter avbrytande av behandling med cefalosporiner hos patienter med tidigare cefalosporin (inklusive cefixim)-associerad hemolytisk anemi har också observerats.

Encefalopati

Encefalopati har rapporterats vid användning av betalaktamantibiotika, inklusive cefixim (se avsnitt 4.8 och 4.9), särskilt hos äldre patienter och hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller störningar i centrala nervsystemet. Om cefiximassocierad encefalopati misstänks bör man överväga att avbryta läkemedelsbehandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida påverkar inte absorptionen av cefixim. Tubulär reabsorptionshämmare, såsom probenecid, kan försämra urinutsöndringen av cefixim, vilket ökar C_{max} och AUC₂₄.

Salicylater och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan tränga undan cefixim från dess bindning till plasmaproteiner och därigenom öka koncentrationerna av fria fraktioner av läkemedlet

I likhet med de flesta cefalosporiner observerades en ökning av protrombintiden hos vissa patienter, vilket gör att försiktighet vid administrering av cefixim till patienter som genomgår antikoagulantibehandling genom justering av frekvensen av kontroll av INR (International Normalized Ratio) rekommenderas.

Nifedipin, en kalciumkanalblockerare, kan öka biotillgängligheten av cefixim upp till 70 %.

Samtidig intag med potentiellt nefrotoxiska ämnen (såsom aminoglykosidantibiotika, kolistin, polymyxin och viomycin) och potenta diuretika (t.ex. etakrynsyra eller furosemid) ökar risken för nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med laboratorietester

Falskt positiva resultat kan ses vid bestämning av glukos i urinen med kopparreagenser, men inte med metoder som använder glukosoxidas. Coombs-testet kan också visa falskt positiva resultat, precis som med cefalosporiner i allmänhet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om erfarenhet från djur inte tyder på någon typ av toxicitet under graviditet är säkerheten för cefixim under graviditet hos människa oklar. Cefixim skall inte användas under graviditet eller amning om inte läkaren anser att det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om cefixim/metaboliter från cefixim utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier på råttor har visat att cefixim utsöndras i mjölk hos råttor. Cefixime Medochemie bör endast användas under amning efter noggrann nytta/riskbedömning. Om diarré eller candidiasis skulle förekomma hos barnet under amning ska mamman inte amma sitt barn under behandlingen eller så ska behandlingen med cefixim avbrytas.

Fertilitet

Effekten av cefixim på fertilitet hos människa har inte studerats. Reproduktionsstudier på djur tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cefixime Medochemie har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar (enligt resultaten från kliniska studier) presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn förväntas vara densamma som hos vuxna.

Lista över biverkningar i tabellform

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organsystemklass (SOC)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$);	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Bakteriell superinfektion, superinfektion av svamp	Antibiotika- associerad kolit	
Blodet och lymfsystemet			Eosinofili	Hemolytisk anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk chock, rheumatoid artrit	
Metabolism och nutrition			Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel	Psykomotorisk hyperaktivitet	Encefalopati
Magtarmkanalen	Diarré	Buksmärtor, illamående, kräkningar	Flatulens		
Lever och gallvägar			Hepatit, gulsot		
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Läkemedelsreaktion med utslag, eosinofili	Erytema multiforme, klåda, Stevens Johnson Syndrom, toxisk	

			och systemiska symtom (DRESS).	epidermal nekrolys, urtikaria	
Njurar och urinvägar				Interstitiell nefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet			Mukosal inflammation, feber		
Undersökningar		Ökning av hepatiska enzymer (transaminas, alkaliskt fosfatas)	Förhöjd blodurea	Förhöjt blodkreatinin	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Symptom

Det finns inga erfarenheter av överdosing med cefixim. Doser på 2 g till friska vuxna gav måttliga gastrointestinala effekter av den typ som ses med terapeutiska doser. Vid akut förgiftning kan diarré, kräkningar och buksmärtor förväntas. Det finns risk för encefalopati i samband med betalaktamantibiotika såsom cefixim, särskilt vid överdosing.

Behandling

Det finns inga specifika motmedel. Magsköljning kan utföras (om intag var mindre än 2 timmar tidigare). Patienten bör hydreras och elektrolytbalans bör försäkras. Peritonealdialys och hemodialys avlägsnar inte kliniskt signifikanta mängder av antibiotikan från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning
övriga antibakteriella betalaktamer, tredje generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DD08.

Verkningsmekanism

Cefixim är ett antibakteriellt medel av klassen 3:e generationens cefalosporiner. Liksom andra betalaktamantibiotikum verkar det genom att hämma syntesen av bakterieväggen, vilket gör att bakterien dör. På grund av en karboxymetoximinoradikal vid position 7 i har cefixim en hög resistens mot inaktivering av de flesta betalaktamaser som produceras av grampositiva eller gramnegativa bakterier. Denna egenskap medför en aktivitet som påverkar mottagliga bakterier, oavsett om de är betalaktamasproducenter eller inte.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Den tidpunkt (T) vid vilken plasmakoncentrationen överstiger mikroorganismens MIC (minimum inhibitory concentration) har visat den bästa effektkorrelationen i studier av PK/PD, vilket indikerar att det bästa terapeutiska svaret inträffar när $T > MIC$ är minst 40-50 % av intervallet mellan doserna.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot cefixim kan orsakas av en eller flera av följande mekanismer:

- Hydrolys genom betalaktamas som kan induceras eller undertryckas genetiskt hos gramnegativa bakteriearter;
- Minskning av penicillinets bindningsaffinitet till proteiner;
- Minskad genomsläpplighet i det yttre membranet hos gramnegativa organismer;
- Förekomst av Läkemedelseffluxpumpar

Mer än en av dessa resistensmekanismer kan samexistera i en enskild bakteriecell. Beroende på vilka mekanismer som är närvarande kan bakterier uttrycka korsresistens mot flera andra eller alla andra betalaktamer och/eller antibakteriella läkemedel i andra klasser.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för cefixim och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Förekomsten av resistens kan variera både geografiskt och över tid. Lokal information om resistens hos valda arter är önskvärt, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertis konsulteras när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan med läkemedlet kan ifrågasättas för vissa typer av infektioner.

<u>Arter som vanligen är känsliga</u>
<u>Grampositiva aerobier</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillinkänsliga)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gramnegativa aerobier:</u>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<u>Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem</u>
<i>Enterobacter species</i>
<u>Mikroorganismer med naturlig resistens</u>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Enterococci</i>
<i>Pseudomonas</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillinresistent)

% ESBL-producerande isolat är alltid resistent

+ Cefixim har reducerad aktivitet mot stafylokocker (trots känslighet för meticillin)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Närvaron av en vinylradikal i position 3 ger cefixim en god förmåga att absorberas oralt. Faktum är att den orala biotillgängligheten för detta antibiotikum är cirka 48-50%. Samtidigt intag av mat försämrar inte absorptionen av oral cefixim; Tmax är något utökat, men Cmax och AUC₂₄ påverkas inte.

Upprepade terapeutiska doser orsakar inte ackumulering i organismen vare sig hos vuxna eller barn.

Distribution

Cefixim är till cirka 70 % bundet till plasmaproteiner och den fria fraktionen diffunderar väl i kroppens olika vävnader, med undantag för CNS. Antibiotikan distribueras till bihålorna i överkäken, i mellanörat, i luftvägarna (inklusive bronkierna), tonsiller, prostatavätska och prostatavävnad och andra organ. Koncentrationerna i gallblåsans vävnad och galla efter en dos på 400 mg hos vuxna närmar sig 20 respektive 190 mikrogram/ml 4 till 12 timmar efter intag av antibiotikan. Koncentrationerna i urinen är också höga.

Metabolism

Cefixim genomgår måttlig metabolism i kroppen och utsöndras i huvudsak i aktiv form, huvudsakligen via gallan och i betydande mängder (från 20 -30 % av den absorberade dosen) i urinen.

Utsöndringen av cefixim är långsam, så $T_{1/2\beta}$ är ganska lång (cirka 4 timmar), vilket säkerställer bra skydd mot känsliga bakterier under de 24 timmar som följer på en engångsadministrering av 400 mg till vuxna eller 8 mg/kg till barn.

Eliminering

Koncentrationerna i urin och galla är mycket höga, eftersom eliminering sker via dessa vägar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Det har visat sig att en längre halveringstid, högre AUC₂₄ och större urinutsöndring förekommer hos spädbarn jämfört med äldre barn, eftersom dessa farmakokinetiska parametrar är jämförbara med dem hos vuxna.

Äldre

Hos äldre patienter (65 till 74 år) har C_{max} och AUC₂₄ något högre värden än hos unga vuxna (20 till 32 år). Dessa skillnader motiverar dock inte en lägre dos för äldre patienter.

Leverinsufficiens

C_{max} eller AUC₂₄ hos cirrotiska patienter efter administrering av 200 mg cefixim är oförändrat, men tiden för C_{max} och $T_{1/2\beta}$ ökar, liksom njurclearance. Inga metaboliter från cefixim har identifierats i plasma eller urin.

Nedsatt njurfunktion

Även om endast 20 till 30 % av den absorberade dosen utsöndras i urinen, ökar C_{max} och $T_{1/2\beta}$ för samma dos vid nedsatt njurfunktion.

Om kreatininclearance större än 20 ml/min krävs inte dosreduktion. Om kreatininclearance är lika med eller mindre än 20 ml/min kan C_{max} fördubblas och $T_{1/2\beta}$ nästan tredubblas, vilket gör det nödvändigt att halvera dosen (normalt till 200 mg/dag hos vuxna och till 4 mg/kg dagligen hos barn). Hemodialys och peritonealdialys avlägsnar endast små mängder cefixim, vilket inte har någon klinisk betydelse.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier utförda på gnagare och hundar har visat att cefixim saknar toxiska effekter i en engångsdos eller vid upprepad administrering. Mutagena eller klastogena egenskaper upptäcktes inte. Kapaciteten och fortplantningsbeteendet hos de testade djuren förändrades inte. Cefixim är inte teratogent hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa PH 102 (E 460)

Kalciumvätefosfatdihydrat (E 341)

Stärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Opadry II White 85F18422: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol MW 3350, 4000 JP, Talk)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC – aluminium blister.

Förpackningsstorlekar: 5, 6, 7, 8, 10, 12 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medochemie Ltd

Konstantinoupoleos 1-10

Limassol 3011, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67506

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-16