

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEFIXIMĂ CODAL 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține cefiximă trihidrat 447,68 mg echivalent la cefiximă 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatul filmat de CEFIXIMĂ CODAL 400 mg este biconvex, oval, de culoare maro deschis, marcat cu linie mediană pe ambele fețe, cu dimensiunile de  $18,2 \pm 0,3$  mm x  $9,2 \pm 0,3$  mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

CEFIXIMĂ CODAL este indicat pentru tratarea următoarelor infecții, determinate de microorganisme sensibile la cefiximă, la adulți și adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Otită medie acută
- Sinuzită bacteriană acută, faringită, tonsilită
- Exacerbare acută a bronșitei cronice
- Pneumonie dobândită din comunitate
- Infecții necomplicate ale tractului urinar
- Gonoree acută necomplicată

Utilizarea cefiximei trebuie rezervată pentru infecțiile în care organismul 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 administrare

##### Doze

Doza uzuală recomandată este următoarea:

*Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani (sau cu greutatea corporală mai mare de 30 kg):* 400 mg pe zi, administrată în doză unică. Pentru infecții necomplicate ale tractului urinar, doza eficace este de 200 mg pe zi.

### *Vârstnici*

Aceeași doză ca și la adulți, cu excepția insuficienței renale severe (a se vedea mai jos “Insuficiență renală”).

### *Insuficiență renală*

Medicamentul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală.

La pacienții la care clearance-ul creatininei este  $\geq 20$  ml/minut, modificarea dozei nu aduce niciun beneficiu și poate fi utilizată schema de administrare obișnuită.

La pacienții la care clearance-ul creatininei este  $< 20$  ml/minut, se recomandă să nu se depășească doza de 200 mg/zi.

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. Cefixima nu se elimină prin dializă, nici prin hemodializă, nici prin dializă peritoneală.

Sunt insuficiente datele existente privind utilizarea cefiximei la copii și adolescenți diagnosticați cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea cefiximei la acești pacienți.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, se observă o creștere a timpului necesar pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de cefiximă. Cu toate acestea, nu este necesară modificarea posologiei la acești pacienți.

### *Copii și adolescenți*

CEFIXIMĂ CODAL nu se va administra copiilor cu vârsta  $\leq 12$  ani (sau cu greutatea corporală mai mică de 30 kg). Se vor lua în considerare alte forme farmaceutice.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite, cu un pahar cu apă.

Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă și, în general, la antibioticele beta-lactamice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Cefixima trebuie administrată cu prudență în timpul sarcinii și alăptării, să se respecte contraindicația de hipersensibilitate la cefiximă sau la excipienții săi și, de asemenea, să se respecte reducerea dozelor în insuficiență renală.

Administrarea de cefalosporine la pacienții cu hipersensibilitate la peniciline trebuie să se facă cu prudență, deoarece există dovezi de alergie încrucișată între peniciline și cefalosporine, iar la ambele clase s-au raportat reacții severe (inclusiv anafilactice) (vezi pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe la cefiximă, cum ar fi necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson sau erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Dacă se raportează o reacție adversă cutanată severă, utilizarea cefiximei trebuie întreruptă imediat și trebuie instituite măsuri de urgență adecvate.

Ca și alte cefalosporine, cefixima poate provoca, de asemenea, insuficiență renală acută, inclusiv nefrită interstițială. Când apare insuficiență renală acută, administrarea cefiximei trebuie întreruptă și trebuie să se instituie măsurile de urgență adecvate.

Cefixima trebuie utilizată cu precauție specială la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Utilizarea prelungită a cefiximei poate duce la dezvoltarea excesivă a organismelor rezistente. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg modifică flora normală a colonului și poate duce la colonizarea tulpinilor de *Clostridioides*. Studiile indică faptul că toxina produsă de *Clostridioides difficile* este principala cauză a diareei asociate antibioticelor. Colita pseudomembranoasă este asociată cu utilizarea antibioticelor cu spectru larg (macrolide, peniciline semisintetice, lincosamide și cefalosporine, inclusiv cefiximă); este important să luăm în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree asociată cu utilizarea antibioticelor.

Unii pacienți cu diaree severă datorată colitei pseudomembranoase, care s-a dezvoltat în timpul sau după utilizarea cefiximei, au prezentat risc vital și trebuie luată în considerare (vezi pct. 4.8). În caz de suspiciune, utilizarea cefiximei trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri terapeutice adecvate. Poate fi nevoie de proceduri endoscopice digestive, cum ar fi sigmoidoscopia sau proceduri bacteriologice. Măsurile de tratament includ lichide, electroliți și suplimente de proteine. Dacă colita nu se ameliorează după întreruperea medicamentului sau dacă simptomele se agravează, este indicat tratamentul cu vancomicină orală, care este antibioticul de elecție în colita pseudomembranoasă cauzată de *C. difficile*. Alte cauze ale colitei trebuie excluse. Este contraindicată utilizarea medicamentelor care inhibă peristaltismul intestinal.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Antiacidele nu influențează absorbția cefiximei. Inhibitorii reabsorbției tubulare, cum ar fi probenecidul, pot afecta excreția urinară a cefiximei, crescând C<sub>max</sub> și ASC<sub>24</sub>.

Salicilații și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pot înlocui cefixima de la legarea sa de proteinele plasmatică, crescând astfel concentrațiile fracției libere.

Asemenea majorității cefalosporinelor, la unii pacienți s-a observat o creștere a timpului de protrombină, recomandându-se astfel prudență în administrarea cefiximei la pacienții aflați în tratament anticoagulant, ajustând frecvența de control al INR (International Normalized Ratio).

#### Interacțiuni cu testele de laborator

Rezultate fals pozitive pot fi observate la determinarea glucozei în urină cu reactivi de cupru, dar nu și în cazul metodelor care utilizează glucozooxidază. Testul Coombs poate arăta, de asemenea, rezultat fals pozitiv, ca și în cazul cefalosporinelor în general.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Deși studiile la animale nu au evidențiat niciun tip de toxicitate în timpul sarcinii, siguranța cefiximei în timpul sarcinii la om este incertă. Cefixima nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării, cu excepția cazului în care medicul consideră că este esențial.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cefixima se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice la șobolani au indicat excreția cefiximei în laptele matern la animale. CEFIXIMĂ CODAL trebuie utilizat în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a beneficiului/riscului. Dacă la sugar apar diaree sau candidoză în timpul alăptării, mama nu trebuie să-și alăpteze copilul în timpul tratamentului sau tratamentul cu cefiximă trebuie întrerupt.

##### Fertilitatea

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

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

Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse (conform rezultatelor studiilor clinice) sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt de așteptat să fie aceleași ca și la adulți.

##### Lista tabelată a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate la următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

| <i>Clasificarea pe organe și sisteme (COS), conform MedDRA</i> | <i>Frecvente <math>\geq 1/100</math> până la <math>&lt; 1/10</math></i> | <i>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1,000</math> până la <math>&lt; 1/100</math></i> | <i>Rare <math>\geq 1/10,000</math> până la <math>&lt; 1/1,000</math></i> | <i>Foarte rare <math>&lt; 1/10,000</math></i>                                            |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări                                          |                                                                         |                                                                                      | Suprainfecție bacteriană<br>Suprainfecție fungică                        | Colită asociată antibioterapiei                                                          |
| Tulburări hematologice și limfatice                            |                                                                         |                                                                                      | Eozinofilie                                                              |                                                                                          |
| Tulburări ale sistemului imunitar                              |                                                                         |                                                                                      | Hipersensibilitate                                                       | Șoc anafilactic, Artrită reumatorică                                                     |
| Tulburări metabolice și de nutriție                            |                                                                         |                                                                                      | Anorexie                                                                 |                                                                                          |
| Tulburări ale sistemului nervos                                |                                                                         | Cefalee                                                                              | Vertij                                                                   | Hiperactivitate psihomotorie                                                             |
| Tulburări gastrointestinale                                    | Diaree                                                                  | Durere abdominală, Greață, Vărsături                                                 | Flatulență                                                               |                                                                                          |
| Tulburări hepatobiliare                                        |                                                                         |                                                                                      | Hepatită, icter                                                          |                                                                                          |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                 |                                                                         | Erupție cutanată tranzitorie                                                         | Erupție cutanată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)            | Eritem polimorf, Prurit, Sindrom Stevens-Johnson, Necroliză epidermică toxică, Urticarie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                         |                                                                         |                                                                                      |                                                                          | Nefrită interstițială                                                                    |
| General disorders and administration site conditions           |                                                                         |                                                                                      | Infecție a membranelor mucoaselor, Febră                                 |                                                                                          |
| Investigații diagnostice                                       |                                                                         | Creștere a enzimelor hepatice (transaminaze, fosfatază alcalină)                     | Creștere a ureei sanguine                                                | Creștere a creatinemiei                                                                  |

#### 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 direct 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Nu există date despre cazurile de supradozaj. Dozele de până la 2 g la subiecții normali au produs efecte gastrointestinale moderate de tipul celor observate cu dozele recomandate.

În caz de intoxicație acută, pot să apară diaree, vărsături și dureri abdominale.

#### Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific. Se recomandă lavaj gastric (dacă aportul a fost cu mai puțin de 2 ore în urmă), iar pacientul trebuie hidratat, cu reechilibrare electrolitică, dacă este necesar.

Dializa peritoneală și hemodializa nu elimină cantități semnificative clinic de antibiotic din sânge.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, Alte antibiotice betalactamice, Cefalosporine de generația a III-a, codul ATC: J01DD08.

#### Mecanism de acțiune

Cefixima este un medicament antibacterian din clasa cefalosporinelor de generația a treia. Fiind un antibiotic beta-lactamic, acționează prin inhibarea sintezei peretelui celulei bacteriene. Prin urmare, este un antibiotic bactericid. Datorită introducerii unui radical carboximetoximino în poziția 7 a nucleului cefemic, cefixima are o rezistență ridicată la inactivarea de către majoritatea beta-lactamazelor produse de bacteriile gram-pozitive sau gram-negative. Această caracteristică se traduce într-o activitate practic superpozabilă bacteriilor sensibile, fie că sunt sau nu producători de beta-lactamaze.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Momentul (T) la care concentrația plasmatică depășește CMI (concentrația minimă inhibitorie) a microorganismului, a demonstrat cea mai bună corelație de eficacitate în studiile FC/FD, estimând că cel mai bun răspuns terapeutic apare atunci când  $T > CMI$  este cel puțin 40-50% din intervalul dintre doze.

#### Mecanisme de instalare a rezistenței

Rezistența bacteriană la cefiximă poate fi cauzată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

- Hidroliză prin intermediul beta-lactamazelor, a căror producere poate fi indusă sau dezinhibată la anumite specii de bacterii Gram-negative;
- Afinitate redusă a proteinelor care leagă penicilina;
- Reducerea permeabilității membranei extene a bacteriilor Gram-negative;
- Exprimarea pompelor membranare active de eflux ale antibioticului.

Este posibilă coexistența într-o singură celulă bacteriană a mai multor mecanisme de rezistență dintre cele descrise. În funcție de mecanismul(e) de rezistență prezent(e), o bacterie poate exprima o

rezistență încrucișată la câteva sau la toate antibioticele beta-lactamice și/sau la medicamente antibacteriene din alte clase.

#### Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație minimă inhibitoare) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru cefiximă și sunt enumerate aici: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp. Este de dorit ca, pentru speciile selectate, să existe informații locale despre rezistență, în special atunci când se tratează infecții grave. Ar trebui solicitat sfatul unui expert atunci când prevalența locală este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

|                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Speciile sensibile în mod obișnuit</u>                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Aerobi, Gram-pozitivi</u><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensibil la penicilină)<br><i>Streptococcus pyogenes</i>                                                                                                                             |
| <u>Aerobi, Gram-negativi</u><br><i>Escherichia coli</i> %<br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella species</i> %<br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus mirabilis</i> %                                                               |
| <u>Specii în cazul cărora rezistența poate reprezenta o problemă</u><br><i>Enterobacter species</i>                                                                                                                                                   |
| <u>Specii inerent rezistente</u><br><i>Clostridioides difficile</i><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Enterococci</i><br><i>Pseudomonas species</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> +<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> (rezistent la penicilină) |

% tulpinile care produc beta-lactamază cu spectru extins (ESBL) sunt întotdeauna rezistente

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Prezența unui radical vinil în poziția 3 conferă cefiximei o capacitate satisfăcătoare de a fi absorbită pe cale orală. De fapt, biodisponibilitatea orală absolută a acestui antibiotic este de aproximativ 48-50%. Prezența alimentelor nu influențează absorbția cefiximei administrată oral; T<sub>max</sub> este ușor crescut, dar C<sub>max</sub> și ASC<sub>24</sub> nu sunt modificate.

Dozele terapeutice repetate nu conduc la acumularea medicamentului în organism, nici la adulți, și nici la copii.

### Distribuție

Cefixima se leagă în proporție de aproximativ 70% de proteinele plasmatiche, iar fracția liberă difuzează bine în diferitele țesuturi ale corpului, cu excepția SNC. Antibioticul pătrunde bine în sinusurile maxilare, în urechea medie, în tractul respirator (inclusiv bronhii), amigdale, lichid și țesut prostatic și alte organe. Concentrațiile în țesutul vezicii biliare și bilă după o doză de 400 mg la adult ating 20 mcg/ml, și respectiv 190 mcg/ml, de la 4 până la 12 ore după administrarea antibioticului. Concentrația în urină atinge, de asemenea, valoare mare.

### Metabolizare

Cefixima suferă un metabolism moderat în organism și se excretă, în esență, în formă activă, în principal prin bilă și în cantitate apreciabilă (de la 20 la 30% din doza absorbită) prin urină.

Excreția cefiximei este lentă, deci  $T_{1/2\beta}$  este destul de lung (aproximativ 4 ore), ceea ce asigură o bună acoperire împotriva bacteriilor sensibile pentru cele 24 de ore care urmează unei singure administrări de 400 mg la adulți sau 8 mg/kg la copii.

#### Eliminare

Concentrațiile în urină și bilă sunt foarte mari, deoarece eliminarea are loc pe aceste căi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

S-a constatat că la sugari, în comparație cu copiii mai mari ca vârstă, timpul de înjumătățire este mai mare,  $ASC_{24}$  este mai mare și excreția urinară este mai mare, acești parametri farmacocinetici fiind comparabili cu cei în cazul adulților.

##### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici (65 până la 74 de ani),  $C_{max}$  și  $ASC_{24}$  au valori ușor mai mari decât la adulții tineri (20 până la 32 de ani). Cu toate acestea, aceste diferențe nu justifică o doză mai mică pentru vârstnici.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au constatat modificări ale  $C_{max}$  sau  $ASC_{24}$  la pacienții cu ciroză după administrarea a 200 mg de cefiximă, totuși timpul pentru  $C_{max}$  și  $T_{1/2\beta}$  sunt crescute, precum și clearance-ul renal. Nu au fost identificați metaboliți în ser sau în urină.

##### *Insuficiență renală*

Deși doar 20 până la 30% din doza absorbită este excretată prin urină,  $C_{max}$  și  $T_{1/2\beta}$  cresc, pentru aceeași doză, cu cât insuficiența renală este mai severă.

Astfel, dacă pentru un clearance al creatininei mai mare de 20 ml/minut aceste creșteri nu sunt suficiente pentru a necesita o reducere a dozei, nu același lucru se întâmplă când clearance-ul creatininei este egal sau mai mic de 20 ml/minut. În ultimele două situații,  $C_{max}$  se poate dubla și  $T_{1/2\beta}$  se poate aproape tripla, de aceea este necesară reducerea dozei la jumătate (de regulă la 200 mg/zi la adulți și la 4 mg/kg zilnic la copii).

Hemodializa și dializa peritoneală elimină doar cantități mici de cefiximă, care nu are relevanță clinică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile efectuate la rozătoare și câine, cărora li s-a administrat cefiximă o singură doză sau doze repetate, au arătat că cefixima este lipsită de efecte toxice. Nu s-au evidențiat proprietăți mutagene sau clastogenice. Nu au fost modificate capacitatea și comportamentul reproductiv al animalelor testate.

La șobolan și șoarece, cefixima nu este teratogenă.

Nu a fost evaluat efectul carcinogen pe termen lung.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină PH102  
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat  
Amidon pregelatinizat  
Sterat de magneziu

#### Film

Opadry II Alb 85F18422 [alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, 4000 JP, talc]  
Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

## **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 25 °C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/Al. Cutii cu 5, 6, 7, 8, 10, 12 și 100 de 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**

Codal-Synto Limited,  
Konstantinoupoleos 21, 3011 Limassol,  
Cipru

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15868/2025/01-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2025