SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CEFALEXIN ALKALOID

500 mg kapsula, tvrda

*cefaleksin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna kapsula sadrži 500 mg cefaleksina (526 mg u obliku cefaleksin, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: boja Sunset yellow (E110) i boja Ponceau 4R (E124).

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* kapsula, tvrda

Tvrde, neprovidne, želatinske kapsule, narandžastog tijela i sive kape, ispunjene slabo žućkastim granulatom.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Lijek Cefaleksin Alkaloid namijenjen je za terapiju infekcija izazvanih mikroorganizmima osjetljivim na cefaleksin:

* infekcije respiratornih puteva (faringitis, tonzilitis, sinusitis, mastoiditis, akutni i hronični bronhitis),
* infekcije srednjeg uva,
* infekcije kože i mekih tkiva,
* infekcije koštanog tkiva,
* infekcije genitourinarnog trakta (uključujući i prostatitis) i
* stomatološke infekcije.

Potrebno je razmotriti zvanični vodič pravilne upotrebe antibakterijskih lijekova.

* 1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

**Odrasli**

Prosječna doza za odrasle je 1 g do 4 g dnevno, podijeljeno u dvije do četiri doze. Za većinu infekcija dovoljna je doza od 500 mg svakih osam sati.

Za infekcije kože i mekih tkiva, za streptokokne upale grla i blage nekomplikovane infekcije urinarnog sistema uobičajena doza je 500 mg svakih 12 sati.

Za teže infekcije ili infekcije uzrokovane manje osjetljivim organizmima zahtijevaju se veće doze.  
  
Ako su dnevne doze cefaleksina veće od 4 grama, treba primjeniti parenteralne cefalosporine u odgovarajućim dozama.

**Stariji pacijenti**

Doze za odrasle. Kod značajnog poremećaja funkcije bubrega, dozu treba smanjiti.

**Pedijatrijska populacija**Uobičajena doza za djecu je 25 mg/kg/dan do 50 mg/kg/dan do 100 mg/kg/dan podijeljeno u dvije do četiri doze.

Za infekcije kože i mekih tkiva, za streptokokne upale grla i blage nekomplikovane infekcije mokraćnog sistema ukupna dnevna doza može se podijeliti i dati svakih 12 sati.

Za većinu infekcija preporučuju se sljedeće doze:

*Djeca mlađa od pet godina:* 125 mg svakih osam sati.

*Djeca starija od pet godina:* 250 mg svakih osam sati.

Kod teških infekcija, doza se može udvostručiti.

Kod liječenja otitis medija, kliničke studije pokazale su da su potrebne doze od 75 mg/kg/dan do 100 mg/kg/dan podijeljeno u četiri doze.

**Insuficijencija jetre**

Kod pacijenata s insuficijencijom jetre nije potrebna modifikacija doze.

**Insuficijencija bubrega**

Prilagođavanje doze nije potrebno za pacijente sa klirensom kreatinina većim od 50 ml/min (250 mg do 500 mg cefaleksina svakih šest do osam sati). Kod pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom ili sa smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min) doza je 250 mg do 500 mg svakih 12 sati.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom treba prilagoditi dozu, jer je izlučivanje razumljivo manje. Ako je klirens kreatinina 5 ml/min do 15 ml/min, dnevna doza cefaleksina ne smije biti veća od 2,5 grama; ako je klirens kreatinina manji od 5 ml/min, dnevna doza cefaleksina ne smije biti veća od 1,5 grama (pogledati dio 4.4).

Ako je potrebna dijaliza zbog renalne insuficijencije, dnevna doza cefaleksina ne bi trebalo da prelazi 500 mg.

**Trajanje terapije**

Terapija cefaleksinom se produžava najmanje dva dana od prestanka simptoma infekcije. Preporučuje se da terapija traje najmanje deset dana, ukoliko je uzročnik infekcije beta-hemolitički streptokok.

Način primjene

Lijek Cefaleksin Alkaloid je namijenjen za oralnu upotrebu.

Za doze koje se ne mogu postići sa kapsulama, treba koristiti Cefaleksin Alkaloid prašak za oralnu suspenziju.

* 1. **Kontraindikacije**
* poznata preosjetljivost na cefaleksin ili cefalosporinsku grupu antibiotika (pogledati dio 4.4) ili neki drugi sastojak lijeka (naveden u dijelu 6.1).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Prije početka terapije sa cefaleksinom potrebno je obratiti pažnju da li je pacijent imao nekakve prethodne hipersenzitivne reakcije na cefalosporine ili peniciline. Cefalosporinske derivate potrebno je pažljivo davati pacijentima koji su preosjetljivi na peniciline. Postoje klinički i laboratorijski podaci o djelimično ukrštenoj reakciji preosjetljivosti penicilina i cefalosporina. Postoje pacijenti kod kojih su se pojavile teške reakcije (uključujući anafilaksu) na oba lijeka.

U slučaju pojave alergijske reakcije na cefaleksin, terapiju treba prekinuti i pacijenta tretirati uobičajenim tretmanom.

Pseudomembranozni kolitis primjećen je skoro kod svih antibiotika, uključujući i cefaleksin, i može biti u blažem ili težem obliku. Zbog toga je potrebno kod pacijenata sa dijarejom, a koji primaju antibiotike napraviti dijagnostiku. Reakcije na prekid terapije su obično blage. Kod umjerenih i težih slučajeva potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere.

Prijavljena je akutna generalizovana egzematozna pustuloza (AGEP) povezana sa liječenjem cefaleksinom. Kada se pacijentima propisuje lijek treba savjetovati za znake i simptome i pažljivo pratiti reakciju kože. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, cefaleksin odmah treba prekinuti i razmotriti alternativni tretman. Većina ovih reakcija najvjerovatnije je nastupila tokom prve sedmice tokom liječenja.

Dugotrajno liječenje cefaleksinom može dovesti do rasta rezistentnih organizama na cefaleksin. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenta. Ako superinfekcije nastanu tokom terapije, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere.

S posebnom pažnjom treba davati cefaleksin pacijentima s prilično oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledati dio 4.2). Potrebno je napraviti klinička i laboratorijska ispitivanja, jer bezbjedna doza može biti niža od normalno preporučene. Ako je potrebna dijaliza zbog renalne insuficijencije, dnevna doza cefaleksina ne bi trebalo da prelazi 500 mg.

Kod nekih pacijenata Coombs-ov test je pozitivan bez povećanja hemolize. Reakcija je rezultat nespecifičnog vezivanja cefalosporin-proteinskog kompleksa za ćelijsku površinu crvenih krvnih zrnaca, koje reaguju sa Coombs-ovim serumom više nego sa bilo kojim imunološkim efektom u izazivanju hemolitičke anemije (pogledati dio 4.5. i 4.8). Kod novorođenčadi čije su majke primale cefalosporin prije porođaja, potrebno je znati da pozitivan Coombs-ov test može biti zbog lijeka.

Administracija cefaleksina može dovesti do lažno pozitivne reakcije za glukozu u urinu kada se koriste metode redukcije bakra (Klinitest, Benediktov ili Felingov rastvor). Testovi koji koriste enzimske glukozno-oksidazne reakcije za određivanje glukoze u urinu mogu se koristiti kod pacijenata koji primaju cefaleksin (pogledati dio 4.5. i 4.8).

Ovaj lijek sadrži boje E110 i E124 koje mogu prouzrokovati alergijski tip reakcija.

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Renalna ekskrecija cefaleksina, kao i drugih cefalosporina odgođena je prilikom primjene probenecida (pogledati dio 5.2).

Cefaleksin može povećati serumske vrijednosti metformina.

Istovremena primjena s određenim lijekovima, kao što su aminoglikozidi, drugi cefalosporini ili furosemid i slični potentni diuretici, može povećati rizik od nefrotoksičnosti.. Upotrebu ovih lijekova treba izbjegavati kod pacijenata s postojećom bubrežnom insuficijencijom.

Istovremena upotreba cefaleksina sa holestiraminom smanjuje apsorpciju i smanjuje efikasnost cefaleksina. Zato cefaleksin treba uzimati sat vremena prije ili četiri do šest sati nakon primjene holestiramina.

Cefalosporini vjerovatno povećavaju i antikoagulantni efekat kumarina.

Za vrijeme terapije cefalosporinima direktni Coombs-ov test može biti pozitivan. Lažno pozitivna reakcija za glukozu u urinu može se javiti kod upotrebe Benediktovog ili Felingovog testa ili Klinitesta, što nije slučaj kada se koriste enzimatski testovi (pogledati dio 4.4).

Kod pacijenta koji je uzimao citotoksične lijekove zbog leukemije, kada je upotrebljavan gentamicin i

cefaleksin, opisana je hipokalemija.

**4.6 Trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Iako laboratorijska i klinička istraživanja nisu pokazala nikakav dokaz teratogenosti, oprez je potreban kada se lijek daje trudnicama.

*Dojenje*Cefaleksin se izlučuje u majčino mlijeko i njegova koncentracija raste do četiri sata nakon davanja doze od 500 mg. Lijek postiže maksimalne vrijednosti od 4 μg/ml, a zatim postepeno opada, a nakon osam sati od primjene lijeka nestaje. Potreban je oprez kada se cefaleksin daje majkama koje doje, jer kod dojenčeta postoji veći rizik od kandidijaze i CNS toksičnosti zbog nerazvijenosti krvno-moždane barijere. Postoji teoretska mogućnost za javljanja kasnije osjetljivosti.

**4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Cefaleksin Alkaloid ne utiče na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama.

**4.8 Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva koja se javljaju tokom kliničkih ispitivanja ili spontano, a koja su prijavljena, prikazana su u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema.

Tokom primjene cefaleksina zabilježena su sljedeća neželjena dejstva:

*Infekcije i infestacije*

Moguć je rast neosjetljivih mikroorganizama. Vrlo rijetko se mogu javiti genitalni i analni svrab, genitalna monolijaza, vaginitis i vaginalna sekrecija.

*Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Vrlo rijetko moguća je pojava reverzibilnih promjena u broju krvnih ćelija (eozinofilija, neutropenija, trombocitopenija) i pozitivni Coombs-ov test.

*Poremećaji imunološkog sistema*

Alergijska reakcija se javlja kao osip po koži, urtikarija, angioedem i rijetko eritema multiforme, Stivens-Džonson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza. Ove reakcije obično nestaju nakon prestanka terapije, iako je u nekim slučajevima možda potrebno liječenje. Anafilaksa je takođe zabilježena.

*Poremećaji nervnog sistema*

Vrlo rijetko se može javiti vrtoglavica, umor, glavobolja, uznemirenost, zbunjenost, halucinacije.

*Gastrointestinalni poremećaji*

Najčešće neželjeno dejstvo je proliv. Vrlo rijetko može biti težak, kada je neophodan prekid terapije.  
Rijetko se mogu javiti mučnina i povraćanje. Dispepsija i bolovi u stomaku, takođe se mogu pojaviti. Kao i kod drugih antibiotika, u rijetkim slučajevima može doći do pseudomembranoznog kolitisa. Simptomi pseudomembranoznog kolitisa mogu se pojaviti tokom ili nakon antibiotske terapije (pogledati dio 4.4).

*Hepatobilijarni poremećaji*

Javlja se blagi porast vrijednosti enzima jetre ALT i AST.

Kao i kod drugih penicilina i nekih drugih cefalosporina, rijetko se može pojaviti prolazni hepatitis i holestatska žutica.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Akutna generalizovana egzematozna pustuloza (AGEP) (učestalost: nepoznata).

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

Vrlo rijetko mogu se javiti artralgija, artritis i bolesti zglobova.

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

Rijetko se može pojaviti intersticijalni nefritis.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

Kod predoziranja mogu se javiti sljedeći simptomi: gađenje, povraćanje, epigastrična bol, dijareja i hematurija.

U slučajevima teškog predoziranja, preporučuje se opšta suportivna terapija, uključujući i pažljivi klinički i laboratorijski nadzor hematološke, bubrežne i jetrene funkcije, kao i koagulacioni status, sve dok je pacijent stabilan.

Terapija nije potrebna u toku davanja doze koje su pet do deset puta veće od terapeutske.

Terapija je simptomatska, lavaža želuca, davanje aktivnog uglja, održavanje respiracije i drugo.

Kod djece koja su slučajno uzela više od 3,5 grama cefaleksina u jednom danu, javila se hematurija bez oštećenja bubrežne funkcije.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa:* antiinfektivi za sistemsku upotrebu, drugi beta-laktamski antibakterijski agensi

*ATC oznaka:* J01DB01

Cefaleksin je oralni polusintetski antibiotik prve generacije cefalosporina.

Mehanizam djelovanja

Posjeduje baktericidno dejstvo slično drugim beta-laktamskim antibioticima inhibirajući sintezu ćelijske membrane.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na cefalosporine je rezultat interakcija nekoliko faktora, te se može javiti kao posljedica modifikacije strukture penicilin-vezujućih proteina (PBP), zaštita PBP-a od beta-laktamaze ili nepropustivosti.

Granične vrijednosti:

Prema kliničkim EUCAST granične vrijednosti MIC (2016) za cefaleksin definišu sljedeće:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patogen | osjetljivost mg/l | rezistentnost mg/l |
| Enterobacteriaceae | ≤ 16 | > 16 |
| Granične vrijednosti nepovezane s vrstom | IE | IE |

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za određene vrste i poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada se liječe teške infekcije. Prema potrebi, može se tražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u barem nekim tipovima infekcija pod znakom pitanja.

|  |
| --- |
| Obično osetljive vrste |
| Aerobni, gram-pozitivni:  β-hemolitične streptokoke  Staphylococci (uključujući koagulaza-pozitivne i koagulaza-negativne, kao i specijese stafilokoka koje produkuju penicilinazu),  *Streptococcus pneumoniae* |
| Aerobni, gram-negativni:  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Moraxella catarrhalis*  *Klebsiella pneumoniae*  *Neisseria catarrhalis*  *Proteus mirabilis*  Salmonella species  Shigella species |
|  |
| **Vrste kod kojih se može javiti rezistencija** |
|  |
| **Rezistentne vrste**  *Acinetobacter calcoaceticus*  Clostridium difficile  Enterobacter spp.  Enterococci (*Streptococcus faecalis*)  Herrela spp  indol-pozitivni *Proteus*  *Morganella morganii*  Pseudomonas species  Serratia species  Stafilokoke su pokazale ukrštenu reakciju među cefaleksinom i meticilinskim tipom antibiotika. |

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Cefaleksin je stabilan na kiseline i može se uzimati nezavisno od obroka. Nakon oralne aplikacije nastaje brza resorpcija. Cefaleksin se gotovo u potpunosti apsorbira u gastrointestinalnom traktu, a 75% do 100% brzo se izlučuje putem bubrega u aktivni oblik.

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže u roku od sat vremena nakon primjene, i terapijske vrijednosti se održavaju šest do osam sati.

Apsorpcija je lako smanjena kada se daje sa hranom.

Nakon doza od 250 mg, 500 mg i 1 g, maksimalne serumske koncentracije 1,6 mcg/ml, 3,35 mcg/ml, odnosno 18 mcg/ml, postižu se za jedan sat. Mjerljive vrijednosti su prisutne i šest sati nakon uzimanja lijeka.

*Raspodjela*

Cefaleksin se dobro distribuira, ali ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Oko 15% do 20% se veže za proteine plazme. Volumen distribucije iznosi 0,23 l/kg do 0,35 l/kg.

Nije primijećena akumulacija sa dozama višim od terapeutskog maksimuma 4 g/dan.

*Biotransformacija*

Male količine cefaleksina metabolizuju se uglavnom u intestinumu. Više od 90% primljenjene doze eliminiše se nepromijenjena.

*Izlučivanje*

Cefaleksin se izlučuje u urinu glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Istraživanja su pokazala da se preko 90% lijeka izlučuje nepromijenjeno u urinu tokom osam sati, a tokom 24 sata izlučuju se 100% od primljene doze. U tom periodu, maksimalne koncentracije u urinu nakon doze od 250 mg, 500 mg, odnosno 1 g, iznose oko 1.000 mg/l, 2.200 mg/l, odnosno 5.000 mg/l.

Probenecid odgađa izlučivanje mokraćom i povećava izlučivanje preko žuči. Oko 3,5% primljene doze eliminiše se preko žuči i dostiže koncentracije jedan do četiri puta veće od koncentracija u plazmi (pogledati dijelove 4.4. i 4.5).

Cefaleksin je bezbjedan za primjenu tokom dojenja, jer su količine koje se izlučuju u majčino mlijeko beznačajne. Maksimalna koncentracija 0,5 mcg/ml do 5 mcg/ml, zabilježena je četiri sata nakon oralne doze od 500 mg do 1 g. Neželjena dejstva kod dojenčadi nisu zabilježena (pogledati dio 4.6).

Poluživot je oko 60 minuta kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.  
Poluživot se može povećati kod novorođenčadi zbog nezrelosti bubrega, ali bez akumulacije, kada se daje 50 mg/kg/dan.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, poluživot se može produžiti do 16 sati.  
Hemodijaliza i peritonealna dijaliza mogu da uklone cefaleksin iz krvi.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Natrijum-laurilsulfat;

Magnezijum-stearat.

*Sastav želatinske kapsule:*

Tijelo kapsule:

* titan-dioksid (E171)
* želatin
* boja Sunset-žuta (E110)
* boja Ponceau 4R (E124)

Kapa kapsule:

* titan-dioksid (E171)
* boja gvožđe-oksid, crna
* želatin

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25⁰C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 8 kapsula.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 16 kapsula (2 blistera sa po 8 kapsula) i Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

CEFALEXIN ALKALOID, kapsula, tvrda, 500 mg: 04-07.3-2-6390/21 od 07.09.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2022 g.