

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Keflex, 250 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefalexinum

5 ml zawiesiny doustnej sporządzonej z granulatu zgodnie z opisem zawiera 250 mg cefaleksyny w postaci cefaleksyny jednowodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące grupy A.
- Zapalenie ucha środkowego wywołane przez gronkowce i paciorkowce beta-hemolizujące.
- Zakażenia kości i stawów wywołane przez gronkowce.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez gronkowce i (lub) paciorkowce beta-hemolizujące.
- Niepowikłane zakażenia dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp.* Przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie leczenia należy wykonać posiew oraz antybiogram. Jeśli wskazane, należy sprawdzić czynność nerek.
- Zapalenie zatok przynosowych wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące i *Staphylococcus aureus* (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Keflex przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Dawkowanie

Dorośli

Dawka dobową dla dorosłych wynosi 1 g do 4 g, w dawkach podzielonych.

W leczeniu niezbyt nasilonych i niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, anginy paciorkowcowej oraz zakażeń skóry i tkanek miękkich średnia dawka wynosi 250 mg co 6 godzin lub 500 mg co 12 godzin.

W zakażeniach cięższych lub wywołanych przez bardziej odporne drobnoustroje może być konieczne stosowanie większych dawek leku. Jeżeli konieczne jest podanie dawki większej niż 4 g w ciągu doby, należy rozważyć podanie cefalosporyny pozajelitowo.

Dzieci i młodzież

Dawka dobową dla dzieci wynosi 25 do 50 mg/kg mc. zależnie od nasilenia zakażenia, w dawkach podzielonych. W niezbyt nasilonych i niepowikłanych zakażeniach dróg moczowych dawkę dobową można podawać w dwóch dawkach podzielonych (co 12 godzin). W ciężkich zakażeniach można zastosować podwójną dawkę.

Niemowlętom lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne i pod ścisłą kontrolą lekarza.

W leczeniu zapalenia ucha środkowego, opierając się na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych, konieczne jest podanie w ciągu doby dawki 75 do 100 mg/kg mc. w 4 dawkach podzielonych.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące Keflex należy podawać w dawce leczniczej przynajmniej przez 10 dni.

Zawiesina doustna sporządzona z granulatu jest podawana za pomocą łyżeczki miarowej dołączonej do opakowania. 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 250 mg cefaleksyny.

Na łyżeczce miarowej zaznaczony jest poziom 2,5 ml (odpowiadający 125 mg cefaleksyny) i poziom 5 ml (odpowiadający 250 mg cefaleksyny).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki z grupy cefalosporyn lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia cefaleksyną należy dokładnie ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny i inne produkty lecznicze. Cefaleksynę należy podawać z ostrożnością pacjentom uczulonym na penicylinę. Istnieją dowody kliniczne i laboratoryjne na częściową alergię krzyżową pomiędzy penicylinami i cefalosporynami. U pacjentów występowały ciężkie reakcje (w tym anafilaksja) na oba produkty lecznicze.

Opisywano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego podczas stosowania praktycznie każdego antybiotyku o szerokim spektrum działania, w tym makrolidów, półsyntetycznych penicylin i cefalosporyn. Jest to ważne i dlatego należy uwzględnić u pacjentów z biegunką występującą w związku ze stosowaniem antybiotyków. Takie zapalenie jelita może mieć przebieg od postaci lekkiej do zagrażającej życiu. W lekkich przypadkach rzekomobłoniastego zapalenia jelita zwykle wystarczy samo odstawienie leku. W przypadkach o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych na cefaleksynę należy przerwać podawanie leku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Długotrwałe stosowanie cefaleksyny może prowadzić do rozwoju drobnoustrojów opornych. Niezbędna jest uważna obserwacja pacjenta. W razie wystąpienia nadkażenia w trakcie leczenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Cefaleksyny nie należy stosować w zakażeniach wywołanych przez *Haemophilus influenzae* lub jeśli prawdopodobny jest udział tych bakterii w zakażeniu.

Cefaleksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znacznie zaburzoną czynnością nerek. Należy wykonywać odpowiednie badania diagnostyczne i laboratoryjne, ponieważ bezpieczne dawki mogą być mniejsze niż zwykle zalecane. Jeśli u pacjenta z niewydolnością nerek konieczna jest dializa, nie należy podawać w ciągu doby dawki cefaleksyny przekraczającej 500 mg.

Podczas leczenia antybiotykami cefalosporynowymi opisywano występowanie dodatniego wyniku testu Coombsa. Wyniki pośrednich testów antyglobulinowych lub testów Coombsa używanych do przeprowadzenia prób krzyżowych w badaniach hematologicznych lub transfuzjologii u noworodków, których matki otrzymywały cefalosporyny przed porodem, były dodatnie, co może być związane ze stosowaniem tych produktów leczniczych.

Wyniki testów laboratoryjnych wykrywających glukozę w moczu, przeprowadzane z zastosowaniem roztworu Benedicta lub Fehlinga lub tabletek z siarczanem miedzi, mogą być fałszywie dodatnie.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 2,97 g sacharozy w 5 ml zawiesiny. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą lub na diecie niskokalorycznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tak jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, wydalenie przez nerki cefaleksyny jest hamowane przez probenecyd.

Jednoczesne stosowanie innych substancji leczniczych, takich jak aminoglikozydy, inne cefalosporyny lub furosemid i podobne silnie działające leki moczopędne, może zwiększyć ryzyko nefrotoksyczności.

W pojedynczym badaniu z udziałem 12 zdrowych ochotników, którym podawano pojedyncze dawki 500 mg cefaleksyny i metforminy, obserwowano średnie zwiększenie maksymalnego stężenia metforminy C_{max} w osoczu oraz całkowitego pola pod krzywą AUC, odpowiednio o 34% i 24%, a klirens nerkowy metforminy był mniejszy średnio o 14%. W tym badaniu u 12 zdrowych ochotników nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Brak danych dotyczących interakcji cefaleksyny i metforminy po podaniu dawki wielokrotnej. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest jasne, w szczególności nie stwierdzono występowania kwasicy mleczanowej podczas jednoczesnego leczenia metforminą i cefaleksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały dowodów na działanie teratogenne, należy zachować ostrożność, jeśli cefaleksynę przepisuje się kobietom w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Cefaleksyna jest wydzielana do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność, stosując cefaleksynę u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ cefaleksyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia sporadycznych zawrotów głowy lub dezorientacji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, o których donoszono w badaniach cefaleksyny, przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją organów i narządów oraz częstością występowania.

Częstości zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	eozynofilia
	Rzadko	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, nudności
	Rzadko	ból brzucha, wymioty, niestrawność, rzekomobłoniaste zapalenie jelita
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	przemijające śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka, pokrzywka, świąd
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, toksyczno-rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	bóle stawów, zapalenie stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	świąd narządów płciowych i odbytu, zapalenie pochwy
	Nieznana	kandydoza pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	zmęczenie
	Nieznana	gorączka
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zapalenia wątroby, żółtaczką zastoinową
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	omamy, pobudzenie, dezorientacja
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (przemijające)
	Nieznana	dotądnie wyniki bezpośrednich testów Coombsa; fałszywie dodatnie wyniki testów wykrywających glukozę w moczu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy mogą obejmować nudności, wymioty, dolegliwości w nadbrzuszu, biegunkę i krwimocz.

W razie ciężkiego przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące czynności życiowe, w tym uważną obserwację kliniczną i kontrolowanie parametrów laboratoryjnych czynności układu

krwionośnego, nerek i wątroby, układu krzepnięcia, aż do uzyskania stabilnego stanu pacjenta. Nie stwierdzono, aby wymuszona diureza, dializa otrzewnowa, hemodializa lub hemoperfuzja z użyciem węgla aktywnego były skuteczne w leczeniu przedawkowania cefaleksyny. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby było wskazane zastosowanie którejś z powyższych procedur.

Jeżeli pacjent nie zażył dawki 5- do 10-krotnie przekraczającej zwykle stosowaną całkowitą dawkę dobową, płukanie żołądka i jelit nie jest konieczne.

U dzieci, które przypadkowo spożyły więcej niż 3,5 g cefaleksyny w ciągu doby, donoszono o krwimoczach bez zaburzenia czynności nerek. Wdrożono leczenie podtrzymujące (płyny) i nie zgłaszano żadnych następstw.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny pierwszej generacji, kod ATC: J 01DB 01.

Mechanizm działania

Cefaleksyna jest lekiem przeciwbakteryjnym z grupy cefalosporyn. Podobnie jak inne cefalosporyny, cefaleksyna działa przeciwbakteryjnie poprzez wiązanie i hamowanie działania białek wiążących penicyliny zaangażowanych w syntezę ściany komórkowej bakterii. To prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

Mechanizmy oporności

Oporność bakterii na cefaleksynę może wynikać z co najmniej jednego spośród następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum i (lub) chromosomalnie kodowane enzymy (AmpC), które mogą być indukowane lub odblokowywane u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych (wytwarzanie beta-laktamaz, które unieczynniają antybiotyk poprzez hydrolizę pierścienia beta-laktamowego);
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny (zmiana miejsca docelowego działania leku);
- zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej niektórych bakterii Gram-ujemnych, co ogranicza dostęp do białek wiążących penicyliny (modyfikacja błony zewnętrznej w sposób uniemożliwiający antybiotykowi związanie się z miejscem docelowego działania);
- bakteryjna pompa usuwająca lek.

Więcej niż jeden z tych mechanizmów oporności może występować jednocześnie w jednej komórce bakteryjnej. W zależności od obecnego mechanizmu (mechanizmów), bakteria może wykazywać oporność krzyżową w stosunku do kilku lub wszystkich beta-laktamaz i (lub) przeciwbakteryjnych produktów leczniczych innych grup.

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) określone przez EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Patogen	Wrażliwość	Oporność
<i>Enterobacteriaceae</i> (tylko zakażenia dróg moczowych bez powikłań)	≤16mg/l	>16mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	— ¹	— ¹
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupa A, B, C, G) ²	— ²	— ²

- ¹ O wrażliwości gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem ceftazydymu, cefiksymu i ceftybutenu, które nie mają stężeń granicznych i nie należy ich stosować w zakażeniach gronkowcami.
- ² O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących z grup A, B, C i D na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może być różna w różnych regionach geograficznych i w różnych okresach czasu i wskazane jest uzyskanie informacji o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, jeśli występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe

Bakterie tlenowe, Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pyogenes

Bakterie tlenowe, Gram-ujemne:

Escherichia coli

Bakterie beztlenowe:

Peptostreptococcus spp.

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności

Bakterie tlenowe, Gram-ujemne:

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Gatunki o wrodzonej oporności

Bakterie tlenowe, Gram-dodatnie:

Streptococcus pneumoniae

Bakterie tlenowe, Gram-ujemne:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cefaleksyna jest stabilnym kwasem i może być podawana niezależnie do posiłków. Po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie. Średnie stężenie leku we krwi, osiągnięte po godzinie od podania dawki 250 mg, 500 mg i 1 g, wynosi odpowiednio około 9 µg/ml, 18 µg/ml i 32 µg/ml. Mierzalne stężenie leku we krwi stwierdza się również w 6 godzin po podaniu. Cefaleksyna jest wydalana w moczu w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Badania wykazały, że ponad 90% produktu leczniczego w niezmienionej postaci wydalane jest z moczem w ciągu ośmiu godzin. W tym okresie maksymalne stężenia w moczu po podaniu dawki 250 mg, 500 mg i 1 g wynoszą odpowiednio 1 mg/ml, 2,2 mg/ml i 5 mg/ml.

Wchłanianie jest nieznacznie zmniejszone, jeżeli lek podawany jest z pokarmem. Okres półtrwania wynosi około 60 minut u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Podczas hemodializy i dializy otrzewnowej cefaleksyna jest usuwana z krwi.

Maksymalne stężenie we krwi jest osiągane w godzinę po podaniu, a stężenia terapeutyczne utrzymują się przez 6-8 godzin. Podczas stosowania w maksymalnych dawkach terapeutycznych do 4 g na dobę nie obserwuje się kumulacji leku.

Okres półtrwania może być dłuższy u noworodków z powodu niedojrzałości nerek, ale jeśli podaje się w dawkach do 50 mg/kg mc. na dobę, nie występuje kumulacja leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podawanie cefaleksyny w dawkach dobowych 250 mg/kg mc. lub 500 mg/kg mc. szczurom przed ciążą i podczas ciąży lub szczurom i myszom tylko w okresie organogenezy, nie miało negatywnego wpływu na płodność, zdolność do życia płodu, masę ciała płodu lub wielkość miotu.

Cefaleksyna nie miała większej toksyczności u szczurzych osesków i noworodków niż u dorosłych zwierząt.

Wartości DL_{50} u szczurów po podaniu doustnym cefaleksyny wynosi 5 g/kg masy ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu laurylosiarczan
Barwnik Allura Red AC
Dimetykon 350
Metyloceluloza 15
Guma ksantan
Skrobia żelowana
Aromat Guarana 51880TP
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

Podany okres ważności odnosi się do opakowania nieotwartego, w prawidłowy sposób przechowywanego w temperaturze podanej w punkcie 6.4.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przygotowaną zawiesinę można przechowywać 14 dni w lodówce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik plastikowy (butelka HDPE) zawierający 38,1 g granulatu do sporządzenia 60 ml zawiesiny w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania zawiesiny doustnej

Przed przygotowaniem zawiesiny, butelkę odwrócić i dobrze wstrząsnąć, a następnie dodać wody do poziomu wskazywanego przez strzałkę na etykiecie. Zakręcić nakrętkę, a powstałą zawiesinę dobrze wstrząsnąć. Po dodaniu wody produkt przyjmie barwę czerwoną. Uzupełnić wodą do poziomu wskazywanego przez strzałkę i dobrze wstrząsnąć do utworzenia się jednolitej zawiesiny. Przed każdym użyciem wstrząsnąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0704

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.1992
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.12.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO