

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Pfizer 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di cefixima (come cefixima triidrato).

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,6 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore bianco-bianco crema, a forma di capsula, dai bordi smussati, con impressi "E" e una linea di frattura su un lato, e "8" e "7" separati da una linea di frattura sull'altro.

La compressa può essere suddivisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefixima è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni quando causate da organismi sensibili (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche
- Polmoniti comunitarie
- Infezioni delle basse vie urinarie
- Pielonefriti

Nel trattamento di:

- Otite media
- Sinusite
- Faringite

L'uso di cefixima deve essere riservato a infezioni in cui l'organismo scatenante sia noto o si sospetta essere resistente ad altri agenti antibatterici comunemente usati o quando il fallimento del trattamento con altri agenti antibatterici comunemente usati può comportare un rischio significativo.

Si deve considerare la guida ufficiale relativa all'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Modo di somministrazione:

L'assorbimento della cefixima non viene significativamente modificato dalla presenza di cibo. Cefixima può essere assunta con acqua prima, durante o dopo i pasti.

Dosaggio:

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni di età:

La dose raccomandata per gli adulti è di 400 mg al giorno assunti o in una dose singola o 2x200 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata abituale del trattamento è di 7 giorni. Questo può essere prolungato fino a 14 giorni, se necessario.

Bambini sotto i 12 anni di età (usare la sospensione orale pediatrica): la dose raccomandata per i bambini è di 8 mg/kg/die somministrati in dose unica o in due dosi separate.

La sicurezza e l'efficacia di cefixima non è stata stabilita nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Anziani:

I pazienti anziani possono assumere la stessa dose raccomandata per gli adulti. In caso di grave compromissione della funzionalità renale si deve valutare la funzionalità renale e aggiustare il dosaggio (vedere "Dosaggio in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale").

Dosaggio in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale:

Cefixima può essere somministrata in caso di funzionalità renale compromessa. È possibile utilizzare la dose e lo schema normali in pazienti con clearance della creatinina di 20 ml/min o superiore. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, si raccomanda di non superare la dose di 200 mg una volta al giorno. La dose e il regime terapeutico per pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale cronica o emodialisi, devono seguire le stesse raccomandazioni fornite per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla cefixima, alla soia, alle altre cefalosporine o a uno qualsiasi degli eccipienti di Cefixima Pfizer.

Precedente, immediata e/o grave reazione di ipersensibilità alla penicillina o a un qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La cefixima deve essere somministrata con cautela a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri farmaci.

Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela a pazienti penicillino-sensibili, poiché vi sono alcune evidenze di parziale allergenicità crociata tra penicilline e cefalosporine.

In alcuni pazienti si sono verificate gravi reazioni (compresa anafilassi) a entrambe le classi di farmaci.

Deve essere prestata particolare attenzione nei pazienti che hanno manifestato una reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici, poiché può verificarsi una reazione crociata (per le controindicazioni dovute a reazioni di ipersensibilità nota, vedere paragrafo 4.3).

In caso di reazioni di ipersensibilità grave o reazioni anafilattiche verificatesi dopo somministrazione di cefixima, si deve interrompere immediatamente l'uso di cefixima e avviare misure di emergenza appropriate.

Insufficienza renale

La cefixima deve essere somministrata con cautela nei pazienti adulti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non ci sono dati sufficienti riguardo l'uso di cefixima in gruppi di età pediatrica e adolescenziale in presenza di insufficienza renale: l'uso di cefixima in questi gruppi di pazienti non è raccomandato.

L'uso prolungato della cefixima può portare alla proliferazione di organismi non-sensibili.

La funzione renale deve essere monitorata sotto terapia combinata con preparati a base di cefixima e antibiotici aminoglicosidici, polimixina B, colistina o diuretici dell'ansa ad alte dosi (es. furosemide) a causa della probabilità di ulteriore compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5). Questo si applica in particolare ai pazienti con funzione renale già limitata.

Il trattamento con cefixima alla dose raccomandata (400 mg) può alterare significativamente la normale flora del colon e portare a una proliferazione dei clostridi. Gli studi indicano che una tossina prodotta da *Clostridium difficile* è una causa primaria di diarrea associata ad antibiotici.

Nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo l'uso della cefixima, si deve considerare il rischio di colite pseudomembranosa pericolosa per la vita. L'utilizzo della cefixima deve essere interrotto e stabilito il trattamento adeguato. L'uso di preparazioni che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato (vedere paragrafo 4.8).

Influenza sui test diagnostici di laboratorio

Si possono avere risultati falsi positivi per i test del glucosio nelle urine con le soluzioni di Benedict o di Fehling o con le compresse test di solfato di rame, ma non con test basati sulle reazioni enzimatiche della glucosio ossidasi.

È stato segnalato un falso positivo diretto con il test di Coombs durante il trattamento con antibiotici cefalosporinici, pertanto occorre prestare attenzione in quanto un test di Coombs positivo può essere dovuto al farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione contemporanea di sostanze potenzialmente nefrotossiche (come antibiotici aminoglicosidici, colistina, polimixina e viomicina) e di diuretici ad alta intensità d'azione (es. acido etacrinico o furosemide) induce un aumento del rischio di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di cefixima può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali. Si raccomanda pertanto di adottare misure contraccettive supplementari non ormonali.

In comune con altre cefalosporine, sono stati osservati aumenti nei tempi di protrombina in alcuni pazienti. Pertanto, si deve usare cautela con i pazienti sottoposti a terapia anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi è sufficiente esperienza relativa all'utilizzo della cefixima in ambito umano. Cefixima raggiunge l'embrione/feto attraverso la placenta. I dati sugli animali rivelano assenza di effetti indesiderati sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, la cefixima deve essere usata durante la gravidanza dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio da parte del medico responsabile, in particolare durante il primo trimestre.

Allattamento:

Non è stata dimostrata l'escrezione della cefixima nel latte materno. Tuttavia, come misura precauzionale, si deve decidere quando interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con la cefixima.

Fertilità:

Studi sulla riproduzione effettuati in topi e ratti non hanno rivelato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

La loro frequenza è definita come:

Molto comune ($> 1/10$),

Comune ($> 1/100$, $< 1/10$),

Non comune ($> 1/1000$, $< 1/100$),

Rara ($> 1/10.000$, $< 1/1000$),

Molto rara ($< 1/10.000$),

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazioni avverse al farmaco	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Superinfezioni batteriche, Superinfezioni fungine	Rara
	Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Rara
	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto rara
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rara
	Shock anafilattico, malattia da siero	Molto rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
	Vertigini	Rara
	Iperattività psicomotoria	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale, nausea, vomito	Non comune
	Flatulenza	Rara
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
	Edema angioneurotico, prurito	Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Molto rara
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale	Molto rara
Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione	Infiammazione delle mucose, piressia	Rara
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Rara
	Aumento della creatinina ematica	Molto rara

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con la cefixima.

Le reazioni avverse osservate con dosi fino a 2 g di cefixima in soggetti normali non differiscono dal profilo osservato nei pazienti trattati alle dosi raccomandate. La lavanda gastrica può essere indicata in caso di sovradosaggio. Non esiste nessun antidoto specifico. La cefixima non viene rimossa dal circolo ematico in quantità significative mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Cefalosporine di terza generazione.

Codice ATC: J01DD08

Meccanismo d'azione

La cefixima esercita la sua attività antibatterica legandosi e inibendo l'azione degli enzimi di sintesi della parete cellulare, delle proteine leganti la penicillina (PBP 3, 1a e 1b), provocando l'interruzione della biosintesi della cellula batterica portando di conseguenza la lisi e la morte.

Rapporto PK/PD

Studi di PK/PD hanno mostrato che durante il tempo in cui la concentrazione plasmatica della cefixima è superiore alla MIC del microrganismo infettante, si ha la migliore correlazione con l'efficacia.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica alla cefixima può derivare da uno o più dei seguenti meccanismi:

- Idrolisi da beta-lattamasi. La cefixima può essere efficacemente idrolizzata da alcune beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) e dall'enzima cromosomicamente-codificato (AmpC), che può essere indotto, o stabilmente de-represso, in alcune specie aerobiche di batteri gram-negativi.
- Ridotta affinità della cefixima per le proteine leganti la penicillina.
- Impermeabilità della membrana esterna, che riduce l'accesso della cefixima alle proteine leganti la penicillina negli organismi gram-negativi.
- Pompe di efflusso dei farmaci

Breakpoint:

I breakpoint per la minima concentrazione inibente (MIC) clinica stabiliti dalla EUCAST (Maggio 2009) per la cefixima sono:

- *H. influenzae*¹: sensibili $\leq 0,12$ mg/l, resistenti $> 0,12$ mg/l.
- *M. catarrhalis*¹: sensibili $\leq 0,5$ mg/l, resistenti $> 1,0$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*²: sensibili $\leq 0,12$ mg/l, resistenti $> 0,12$ mg/l
- *Enterobacteriaceae*³: sensibili $\leq 1,0$ mg/l, resistenti $> 1,0$ mg/l (solo per le infezioni non complicate del tratto urinario).
- Breakpoint non-specie correlati: dati insufficienti.

¹ Ceppi con valori di MIC al di sopra del breakpoint suscettibile sono molto rari o non ancora riportati. L'identificazione e i test di suscettibilità antimicrobica su ciascun ceppo isolato devono essere ripetuti e, se il risultato non viene confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando non vi siano prove in merito alla risposta clinica per i ceppi isolati confermati con MIC superiore all'attuale breakpoint resistente, questi devono essere segnalati come resistenti.

² *Neisseria gonorrhoeae* senza meccanismi di resistenza alla cefixima hanno MIC $\leq 0,06$ mg/l e possono essere trattati con il dosaggio standard attuale. Sono in corso di valutazione gli effetti di schemi di dosaggio alternativi e dati recenti relativi alle MIC da ottenere.

³ I breakpoint per le *Enterobacteriaceae* saranno in grado di rilevare tutti i meccanismi di resistenza clinicamente importanti (compresi ESBL, AmpC mediato da plasmide). Alcuni ceppi che producono beta-lattamasi sono suscettibili o intermedi alla 3^a o 4^a generazione di cefalosporine con questi breakpoint e devono essere riportati così come ritrovati, ovvero la presenza o l'assenza di una ESBL di per sé non influenza la categorizzazione della suscettibilità. In molte aree, l'individuazione e la caratterizzazione delle ESBL è raccomandata o obbligatoria ai fini del controllo delle infezioni.

Suscettibilità:

La prevalenza di resistenza acquisita per specie selezionate può variare sia da un punto di vista geografico sia nel tempo, ed è opportuno disporre di dati locali relativi alla resistenza, in particolare per il trattamento di

infezioni gravi. In base alle necessità, è opportuno richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

<u>Specie comunemente suscettibili</u>
<u>Aerobi, Gram positivi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobi, Gram negativi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i> § <i>Enterobacter cloacae</i> §
<u>Aerobi, Gram negativi:</u> <i>Escherichia coli</i> %& <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morganii</i> § <i>Serratia marcescens</i> § <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Specie intrinsecamente resistenti</u>
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococchi</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Specie di Pseudomonas</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ± <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillino-intermedio e -resistente)

+ la cefixima ha una attività debole sugli stafilococchi (indipendentemente dalla sensibilità alla meticillina).

§ Suscettibilità intermedia naturale.

% Beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) che producono ceppi sempre resistenti.

& Tasso di resistenza < 10% nei ceppi isolati da pazienti donna con cistite non complicata, altrimenti ≥ 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità orale assoluta di cefixima ricade nell'intervallo 22-54%. L'assorbimento non è significativamente modificato dalla presenza di cibo. Pertanto, la cefixima può essere somministrata indipendentemente dai pasti.

Da studi in vitro, le concentrazioni nel siero o nell'urina di 1 mcg/ml o maggiori sono state ritenute sufficienti per la maggior parte degli agenti patogeni comuni contro cui la cefixima risulta attiva. In genere, i livelli sierici di picco conseguenti alle dosi consigliate per gli adulti o a quelle pediatriche sono compresi tra 1,5 e 3 mcg/ml. L'accumulo della cefixima è nullo o scarso in seguito a dosi multiple.

La farmacocinetica della cefixima in anziani sani (> 64 anni di età) e giovani volontari (11 – 35 anni di età) ha confrontato la somministrazione di dosi di 400 mg una volta al giorno per 5 giorni. I valori medi di C_{max} e di AUC erano leggermente superiori negli anziani. È possibile somministrare ai pazienti anziani la stessa dose della popolazione generale.

Distribuzione:

Il legame alle proteine sieriche è ben caratterizzato per i sieri umani e animali; la cefixima è quasi esclusivamente legata alla frazione della albumina, la frazione libera media è circa del 30%. Il legame della cefixima alle proteine dipende solamente dalla concentrazione nel siero umano a concentrazioni molto elevate che non si ottengono a seguito di somministrazione clinica.

Metabolismo:

I metaboliti della cefixima non sono stati isolati dal siero o dall'urina nell'uomo.

Escrezione:

La cefixima è prevalentemente eliminata nelle urine come farmaco immodificato. La filtrazione glomerulare è considerata il meccanismo predominante.

Il trasferimento della cefixima marcata con ^{14}C dai ratti alla prole, attraverso il latte materno, è stato quantitativamente basso (circa 1,5% del contenuto corporeo della cefixima della madre nel cucciolo). Non sono disponibili dati sulla secrezione della cefixima nel latte materno umano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono risultati di indagini di tossicità cronica che suggeriscano il verificarsi di effetti indesiderati sconosciuti fino a oggi nell'uomo.

Inoltre, studi in vivo e in vitro non hanno dato alcuna indicazione di potenziale mutagenicità. Non sono stati condotti studi a lungo termine sulla cancerogenicità. Studi sulla riproduzione sono stati condotti su topi e ratti a dosi fino a 400 volte la dose umana e non hanno rivelato alcuna evidenza di fertilità compromessa o danni al feto causati dalla cefixima. Nel coniglio, a dosi fino a 4 volte la dose umana, non vi è stata alcuna evidenza di un effetto teratogeno; c'era un'alta incidenza di aborto e di morte della madre, che è una conseguenza attesa della sensibilità nota dei conigli verso i cambiamenti antibiotico-indotti nella popolazione della microflora intestinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Calcio idrogeno fosfato anidro
Amido di mais pregelatinizzato
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento:

Titanio Diossido
Talco
Lecitina (Soia)
Gomma di xanthan

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cefixima Pfizer compresse rivestite con film da 400 mg è disponibile in confezioni contenenti blister in PVC/PA/Alluminio/PVC/Alluminio da 1, 5, 6, 7, 8, 10, 14 o 20 compresse rivestite con film, e in contenitore in HDPE rotondo bianco opaco con chiusura in polipropilene bianco opaco, contenente 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041236011/M - "400 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236023/M - "400 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236035/M - "400 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236047/M - "400 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236050/M - "400 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236062/M - "400 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236074/M - "400 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236086/M - "400 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
041236098/M - "400 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2012