

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:  
Principio attivo: 750 mg di cefaclor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato è indicato per il trattamento delle forme più gravi delle seguenti infezioni:

- bronchite acuta e riacutizzazione della bronchite cronica;
- faringite e tonsillite;
- infezioni della pelle e tessuti molli;
- infezioni non complicate delle basse vie urinarie.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il TIBIFOR viene somministrato per via orale e può essere assunto indipendentemente dai pasti. Comunque, l'assunzione contemporanea di cibo aumenta l'assorbimento di TIBIFOR (vedere 5.2). Le compresse devono essere assunte intere, e quindi non spezzate, frantumate o masticate.

Si consigliano i seguenti schemi posologici:

- Faringiti, tonsilliti ed infezioni della pelle e tessuti molli: 750 mg 2 volte al giorno.
- Infezioni non complicate delle basse vie urinarie: 750 mg 2 volte al giorno.
- Bronchiti: 750 mg 2 volte al giorno.

Nel trattamento delle infezioni causate da *S. pyogenes* (streptococchi di gruppo A) la terapia con TIBIFOR dovrebbe essere continuata fino a 10 giorni.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti e alle altre cefalosporine o penicilline (vedere p. 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Prima di istituire la terapia con il Cefaclor, deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente, in particolare si raccomanda di effettuare una attenta anamnesi familiare ed individuale relativamente alla comparsa di reazioni da ipersensibilità a questo o ad altri medicinali.

Si deve attentamente valutare se il paziente è risultato precedentemente ipersensibile alle cefalosporine ed alle penicilline.

I derivati della cefalosporina C dovrebbero essere somministrati con prudenza ai pazienti penicillino-sensibili. Vi sono prove di una parziale allergicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Pertanto devono essere adottate precauzioni utili a prevenire reazioni indesiderate. Vi sono stati pazienti che hanno avuto gravi reazioni (compresa l'anafilassi) in seguito alla somministrazione di penicilline o cefalosporine, reazioni IgE mediate che si manifestano solitamente a livello cutaneo, gastroenterico, respiratorio e cardiocircolatorio. I sintomi possono essere: ipotensione grave ed improvvisa, accelerazione e rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, vertigine, perdita di coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito generalizzato specialmente alle piante dei piedi e alle palme delle mani, orticaria con o senza coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, ai genitali esterni e al viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra), arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, cianosi, sudorazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea.

Se si dovesse verificare una reazione allergica al TIBIFOR, sospendere la somministrazione del farmaco.

Il trattamento con antibiotici ad ampio spettro, incluso il TIBIFOR, altera la normale flora del colon e determina un aumento numerico dei clostridi. È stato dimostrato da vari studi che una tossina prodotta dal *Clostridium difficile* è la principale causa della diarrea grave associata alla terapia antibiotica, inclusa la colite pseudomembranosa. Pertanto è importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppano diarrea durante la terapia con questi antibiotici.

Come con altri antibiotici, durante il trattamento con TIBIFOR, deve essere tenuta in considerazione la possibile insorgenza di microrganismi resistenti che può esitare in una superinfezione per la quale si dovranno adottare le opportune misure del caso.

Il cefaclor dovrebbe essere somministrato con cautela ai pazienti con funzionalità renale fortemente ridotta. In tali condizioni, il dosaggio sicuro dovrebbe essere inferiore a quello generalmente consigliato.

Dopo somministrazione di cefaclor possono evidenziarsi delle reazioni falsamente positive al glucosio urinario. Queste sono state osservate sia con le soluzioni di Benedict e Fehling che con il Clinitest<sup>®</sup>, ma non con il Tes-Tape<sup>®</sup> (test enzimatico per la glicosuria, Lilly).

Uso pediatrico – L'efficacia e la tollerabilità nei bambini non è stata ben stabilita.

TIBIFOR viene somministrato per via orale e può essere assunto indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte intere, e quindi non spezzate, frantumate o masticate.

Il contenitore di questo medicinale può contenere tracce di lattice. Può causare gravi reazioni allergiche.

*Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.*

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'entità di assorbimento del TIBIFOR diminuisce se entro un'ora dall'assunzione dell'antibiotico vengono somministrati antiacidi contenenti idrossido di magnesio o alluminio, mentre gli H<sub>2</sub>-bloccanti non alterano la velocità e l'entità dell'assorbimento del TIBIFOR.

Similmente agli altri beta-lattamici, l'escrezione renale del TIBIFOR è inibita dalla somministrazione di probenecid; nel corso degli studi clinici non sono state osservate altre interazioni significative con farmaci.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non vi sono studi specifici e ben controllati in donne gravide e, poiché gli studi sulla riproduzione animale non sempre sono predittivi della risposta nell'uomo, questo farmaco durante la gravidanza dovrebbe essere usato solo se chiaramente necessario.

L'uso di TIBIFOR durante il travaglio ed il parto non è stato studiato; pertanto il farmaco dovrebbe essere somministrato solo in caso di accertato bisogno.

Piccole quantità di cefaclor sono state ritrovate nel latte materno dopo la somministrazione di dosi singole di 500 mg. Durante l'allattamento si raccomanda cautela nell'uso del farmaco.

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

Il TIBIFOR non ha effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Dopo somministrazione orale di TIBIFOR in studi clinici, è stato osservato un basso numero di effetti collaterali (con percentuale d'incidenza generalmente inferiore all'1%), la maggior parte dei quali furono di natura lieve e transitoria.

Manifestazioni gastro-intestinali: diarrea, nausea, vomito e dispepsia.

Manifestazioni allergiche: sono stati riscontrati eruzione cutanea, orticaria e prurito. Nel corso di studi clinici controllati, su 3.272 pazienti trattati con TIBIFOR è stata riscontrata una reazione simile alla malattia da siero (0,03%), caratterizzata dalla comparsa di eritema multiforme, eruzione cutanea ed altre manifestazioni a carico della pelle accompagnate da artriti/artralgie, con o senza febbre. Tali manifestazioni insorgono più spesso durante o dopo un ciclo di trattamento con Cefacloro e sono state osservate più frequentemente nei bambini che negli adulti. I segni ed i sintomi si manifestano generalmente pochi giorni dopo l'inizio della terapia e cessano pochi giorni dopo la fine del trattamento. Antistaminici e cortisonici favoriscono la guarigione. Non sono state osservate gravi complicazioni.

Sistema linfatico e circolatorio: eosinofilia.

Sistema genito-urinario: moniliasi vaginale e vaginite.

I seguenti eventi avversi, la cui relazione causale con il farmaco è peraltro incerta, sono stati osservati nei pazienti trattati con TIBIFOR: mal di testa, capogiro, sonnolenza, aumenti transitori delle transaminasi e della fosfatasi alcalina, aumento transitorio dell'azotemia e della creatinemia, transitorie trombocitopenia, leucopenia, linfocitosi, neutropenia ed anomalie dell'esame delle urine. In pazienti trattati con Cefacloro sono stati talvolta osservati: eritema multiforme, febbre, anafilassi (più frequente nei pazienti con precedenti di allergia alla penicillina), Sindrome di Stevens-Johnson, positività al test diretto di Coombs, prurito ai genitali, necrolisi tossica epidermica, nefrite interstiziale reversibile, alterata funzionalità del fegato comprendente la colestasi, aumento del tempo di protrombina in pazienti che ricevono contemporaneamente Cefacloro e warfarin, iperattività reversibile, nervosismo, insonnia, stato confusionale, ipertonia, anemia aplastica, agranulocitosi ed anemia emolitica.

Il trattamento con antibiotici ad ampio spettro può alterare la flora batterica intestinale, dando talora luogo a manifestazioni di colite pseudomembranosa.

Reazioni anafilattoidi possono essere rappresentate da manifestazioni isolate, compreso l'angioedema, l'astenia, l'edema (sia facciale che agli arti), la dispnea, le parestesie, la sincope e la vasodilatazione.

Le reazioni avverse considerate correlabili al trattamento con cefaclor vengono qui riportate.

**Ipersensibilità:** Si sono osservate reazioni di ipersensibilità nell'1,5% dei pazienti, comprese le eruzioni morbilliformi (1 su 100). Prurito, orticaria e test di Coombs positivo si osservano in meno di 1 paziente su 200 trattati.

Sono state riportate reazioni generalizzate tipo «malattie da siero-simili» con l'uso del cefaclor. Queste sono caratterizzate dalla presenza di eritema multiforme, rash ed altre manifestazioni a carico della cute, accompagnate da artriti/artralgie, con o senza febbre, e si differenziano dalla classica malattia da siero in quanto la linfoadenopatia e la proteinuria sono raramente presenti, mancano complessi immuni circolanti e non c'è evidenza a tutt'oggi di sequele della reazione.

Tali reazioni sono state riportate con maggior frequenza nei bambini che negli adulti, con un'incidenza di 1 su 200 (0,5%) in un lavoro clinico, di 2 su 8.346 (0,024%) in altri lavori clinici (con una incidenza nei bambini pari allo 0,055%) ed infine di 1 su 38.000 (0,003%) nell'ambito di eventi spontanei.

I segni ed i sintomi si manifestano pochi giorni dopo l'inizio della terapia e cessano pochi giorni dopo la sua conclusione.

Solo occasionalmente queste reazioni hanno causato ospedalizzazione, che generalmente è stata di breve durata (in media da 2 a 3 giorni, secondo gli studi di «Post-Marketing Surveillance»).

Nei pazienti che erano stati ricoverati, la sintomatologia al momento del ricovero si era dimostrata da leggera a severa e comunque più grave nel bambino. Gli antistaminici ed i cortisonici favoriscono la remissione dei segni e dei sintomi.

Non sono state riportate sequele gravi.

Reazioni di ipersensibilità più severe, comprese la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi tossica epidermica e l'anafilassi sono state raramente osservate. Sono stati segnalati molto raramente casi ad esito fatale; l'insorgenza e l'evoluzione di una reazione anafilattica grave possono essere molto rapide pertanto occorre adottare tutte le precauzioni utili a prevenire tali reazioni (vedi punto 4.4). L'anafilassi può essere osservata più facilmente in pazienti allergici alle penicilline.

Effetti gastroenterici: si evidenziano in circa il 2,5% dei pazienti, compresa la diarrea (1 su 70 trattati). La colite pseudomembranosa può essere osservata durante e dopo il trattamento antibiotico. Raramente si osservano nausea e vomito. Con alcune penicilline ed altre cefalosporine raramente si evidenziano epatite transitoria ed ittero colestatico.

Altri: angioedema, eosinofilia (1 su 50 trattati), prurito ai genitali, moniliasi vaginale e vaginite (meno di 1 su 100) e, raramente, trombocitopenia e nefrite interstiziale reversibile.

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine.

Eventi per i quali la correlabilità non è certa:

Sistema nervoso centrale: raramente vengono riportate iperattività reversibile, irrequietezza, insonnia, confusione mentale, ipertonia, allucinazioni, senso di instabilità e barcollamento, sonnolenza.

Alterazioni transitorie dei valori ematochimici sono state riportate. Anche se di eziologia incerta, queste vengono riportate di seguito come ulteriori informazioni per il clinico.

Alterazioni della funzione epatica: sono stati riferiti lievi aumenti dei valori delle SGOT e SGPT, o della fosfatasi alcalina (1 su 40).

Alterazioni ematologiche: così come per altri antibiotici beta-lattamici, sono stati riportati linfocitosi transitoria, leucopenia e, raramente, anemia emolitica, anemia aplastica, agranulocitosi e neutropenia reversibile di possibile significatività clinica. Ci sono state rare segnalazioni di aumento del tempo di protrombina con o senza sanguinamento clinico in pazienti che ricevevano contemporaneamente cefaclor e Warfarin sodico.

Alterazioni renali: sono stati riportati lievi aumenti dell'azotemia o della creatinemia (meno di 1 su 500) o alterazioni dell'analisi delle urine (meno di 1 su 200).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Segni e sintomi.

I sintomi tossici conseguenti a sovradosaggio di TIBIFOR possono includere nausea, vomito, disturbi gastrici e diarrea.

Trattamento.

Oltre ai provvedimenti di carattere generale che potrebbero essere richiesti, l'assorbimento intestinale potrebbe essere ridotto mediante l'emesi, la lavanda gastrica o la somministrazione di carbone attivo. La diuresi forzata, la dialisi peritoneale, l'emodialisi o l'emoperfusione non si sono dimostrate vantaggiose nell'accelerare l'eliminazione del TIBIFOR.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico: altri antibatterici beta-lattamici - cefalosporine di II generazione.

Codice ATC: J01DC04

Il TIBIFOR esplica la sua azione battericida legandosi a proteine essenziali specifiche della parete batterica, inducendo l'inibizione della sintesi della parete.

Il TIBIFOR possiede in vitro un ampio spettro di attività antibatterica. È attivo contro gli stafilococchi (inclusi i ceppi di *S. aureus* produttori di penicillinasi), gli streptococchi, *Haemophilus* sp., *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (inclusi i ceppi produttori di  $\beta$ -lattamasi) e contro la maggior parte dei bacilli Gram-negativi comunemente isolati.

Serratia sp., Pseudomonas sp., Acinetobacter calcoaceticus, Proteus indolo-positivo, enterococchi e stafilococchi meticillino-resistenti sono solitamente resistenti in vitro al TIBIFOR.

## 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Il TIBIFOR 750 mg, dopo somministrazione orale, è ben assorbito dal tratto gastrointestinale; può essere assunto indipendentemente dai pasti, anche se il cibo può aumentare la biodisponibilità sistemica. Quando l'assunzione di TIBIFOR 750 mg avviene entro un'ora dal pasto, la biodisponibilità è pari al 91-94% rispetto a quella del TIBIFOR granulato per sospensione orale. Dopo somministrazione a digiuno, la biodisponibilità è stata pari al 77% di quella del TIBIFOR granulato per sospensione orale ed i picchi ematici mediamente più bassi (21-34%) sono stati raggiunti 45-60 minuti prima. La contemporanea assunzione di H<sub>2</sub>-bloccanti non influenza la velocità e l'entità dell'assorbimento.

La somministrazione di antiacidi contenenti idrossido di magnesio o di alluminio, dopo un'ora dall'assunzione di TIBIFOR, non modifica la sua velocità di assorbimento ma provoca un decremento del 17% della biodisponibilità.

Dopo dosi di 375 mg e 750 mg, somministrate a soggetti a stomaco pieno entro 2,5-3 ore, sono stati rilevati picchi ematici medi rispettivamente di 4, 11 mg/ml. Nessun accumulo è stato riscontrato quando il farmaco veniva somministrato 2 volte al giorno.

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica, indipendentemente dalla forma farmaceutica, è di circa un'ora. Nei soggetti anziani (età > 65 anni) con creatininemia normale, un più elevato picco ematico e una maggiore AUC sono conseguenti ad una lieve diminuzione della funzionalità renale e non hanno alcun significato clinico apparente.

Pertanto, nei soggetti anziani con funzionalità renale normale, non sono necessarie modificazioni di dosaggio del farmaco.

Non c'è evidenza che il TIBIFOR venga metabolizzato dall'organismo umano.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di farmacologia pre-clinica con TIBIFOR sono stati effettuati nei topi, ratti, porcellino d'India e cani.

Nessun effetto farmacologico significativo è stato riscontrato dopo somministrazione di dosi multiple di gran lunga superiori a quelle terapeutiche, né sono state riscontrate modificazioni "dosi-correlate" del comportamento, della temperatura corporea e della funzione del sistema nervoso.

Non sono stati osservati effetti mutageni, teratogenici e sulla riproduzione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa  
Mannitolo  
Povidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale  
Propilenglicole  
Titanio diossido.

### 6.2 Incompatibilità

Vedere 4.4

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato 6 compresse: astuccio contenente 6 compresse in blister.

TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato 12 compresse: astuccio contenente 12 compresse in blister.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 - 22036 ERBA (CO)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato 6 compresse A.I.C. n. 032986046

TIBIFOR 750 mg compresse a rilascio modificato 12 compresse A.I.C. n. 032986059

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 6 dicembre 2001

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 20 maggio 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2013

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIBIFOR 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sospensione preparata come prescritto contengono:

Principio attivo: 250 mg di cefaclor.

Eccipienti: Saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il cefaclor è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni sostenute da germi sensibili:

- infezioni dell'apparato respiratorio, incluse le polmoniti, le bronchiti, le riacutizzazioni delle bronchiti croniche, le faringiti e le tonsilliti
- otiti medie
- infezioni della cute e dei tessuti molli
- infezioni dell'apparato urinario, incluse le pielonefriti e le cistiti
- sinusiti
- uretrite gonococcica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cefaclor viene somministrato per via orale.

##### Adulti:

Il dosaggio normale nell'adulto è di 250 mg ogni 8 ore. Nelle infezioni più gravi o in quelle causate da germi meno sensibili possono essere indicati dosaggi più elevati. La dose massima raccomandata è di 2 g al giorno, sebbene dosi di 4 g al giorno siano state somministrate a soggetti normali per 28 giorni senza ottenere effetti sfavorevoli.

Per il trattamento dell'uretrite gonococcica acuta in ambo i sessi, è consigliata un'unica somministrazione di 3 g di cefaclor eventualmente in associazione ad 1 g di probenecid.

##### Bambini:

Il dosaggio normale giornaliero per i bambini è di 20 mg/kg in dosi frazionate ogni 8 ore.

Nelle infezioni più gravi, nell'otite media, ed in quelle causate da germi meno sensibili, si raccomanda un dosaggio di 40 mg/kg/die fino ad una dose massima giornaliera di 1g.

Posologia alternativa: nell'otite media e nella faringite, la dose totale giornaliera può essere somministrata in dosi frazionate ogni 12 ore.

Per ulteriori esemplificazioni della posologia pediatrica, vedasi foglio illustrativo.

#### 4.3 Controindicazioni

Il cefaclor è controindicato in quei pazienti con riconosciuta allergia alle cefalosporine ed agli altri componenti del prodotto.

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Prima di istituire la terapia con il Cefaclor, deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente, in particolare si raccomanda di effettuare una attenta anamnesi familiare ed individuale relativamente alla comparsa di reazioni da ipersensibilità a questo o ad altri medicinali.

Si deve attentamente valutare se il paziente è risultato precedentemente ipersensibile alle cefalosporine ed alle penicilline. I derivati della cefalosporina C dovrebbero essere somministrati con prudenza ai pazienti penicillino-sensibili. Vi sono prove di una parziale allergenicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Pertanto devono essere adottate precauzioni utili a prevenire reazioni indesiderate.

Vi sono stati pazienti che hanno avuto gravi reazioni (compresa l'anafilassi) in seguito alla somministrazione di penicilline o cefalosporine, reazioni IgE mediate che si manifestano solitamente a livello cutaneo, gastroenterico, respiratorio e cardiocircolatorio.

I sintomi possono essere: ipotensione grave ed improvvisa, accelerazione e rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, vertigine, perdita di coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito generalizzato specialmente alle piante dei piedi e alle palme delle mani, orticaria con o senza angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, ai genitali esterni e al viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra), arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, cianosi, sudorazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea. Data la possibile insorgenza di coliti pseudomembranose in pazienti sottoposti a trattamento con antibiotici a largo spettro, è importante tenere presente tale eventualità nei pazienti che presentano diarrea, durante chemioterapia antibiotica.

La sospensione contiene inoltre 57,26 g/100 ml di saccarosio. Se assunta secondo la posologia raccomandata, ogni dose fornisce fino a 2,863 g di saccarosio. Pertanto per i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Uso nei neonati: l'efficacia e la tollerabilità di TIBIFOR nei neonati con meno di un mese di vita non sono note.

Uso in gravidanza: la tollerabilità del cefaclor durante la gravidanza non è stata sufficientemente provata.

Se interviene una reazione allergica al cefaclor, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa ed al paziente si devono prestare le cure del caso.

L'uso prolungato del cefaclor può indurre lo sviluppo di germi non sensibili.

Un'attenta osservazione del paziente è indispensabile. Se durante la terapia con cefaclor interviene una superinfezione, devono essere prese le misure del caso.

Il cefaclor dovrebbe essere somministrato con cautela ai pazienti con funzionalità renale fortemente ridotta. In tali condizioni, il dosaggio sicuro dovrebbe essere inferiore a quello generalmente consigliato.

Dopo somministrazione di cefaclor possono evidenziarsi delle reazioni falsamente positive al glucosio urinario. Queste sono state osservate sia con le soluzioni di Benedict e Fehling che con il Clinitest<sup>®</sup>, ma non con il Tes-Tape<sup>®</sup> (test enzimatico per la glicosuria, Lilly).

Gli antibiotici ad ampio spettro dovrebbero essere prescritti con cautela a soggetti con anamnesi di disturbi intestinali, in particolare coliti.

Agitare bene il flacone prima della preparazione; quindi aggiungere acqua fino al livello indicato dalla freccia sull'etichetta, tappare ed agitare bene la sospensione. Aggiungere acqua nuovamente, fino al livello indicato dalla freccia, ed agitare bene fino ad ottenere una sospensione uniforme.

Se preparata secondo queste istruzioni, 5 ml di sospensione contengono cefaclor monoidrato equivalente a 250 mg di cefaclor.

Agitare bene prima di ogni somministrazione.

La confezione di Tibifor 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale, contiene un misurino ed una siringa graduata per la somministrazione orale.

*Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.*



#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Così come con altri antibiotici beta-lattamici, l'escrezione renale di cefaclor è inibita dal probenecid. Molte osservazioni hanno messo in evidenza che la presenza di alimenti abbassa e ritarda le concentrazioni massime di cefaclor nel siero senza alterare la quantità totale che si ritrova nelle urine.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

La tollerabilità del cefaclor durante la gravidanza non è stata sufficientemente provata.

Nelle donne in stato di gravidanza il farmaco va usato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Piccole quantità di cefaclor sono state ritrovate nel latte materno dopo la somministrazione di dosi singole di 500 mg. Durante l'allattamento si raccomanda cautela nell'uso del farmaco.

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

Il cefaclor non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse considerate correlabili al trattamento con cefaclor vengono qui riportate.

Ipersensibilità: Si sono osservate reazioni di ipersensibilità nell'1,5% dei pazienti, comprese le eruzioni morbilliformi (1 su 100). Prurito, orticaria e test di Coombs positivo si osservano in meno di 1 paziente su 200 trattati.

Sono state riportate reazioni generalizzate tipo "malattie da siero-simili" con l'uso del cefaclor.

Queste sono caratterizzate dalla presenza di eritema multiforme, rash ed altre manifestazioni a carico della cute, accompagnate da artriti/artralgie, con o senza febbre, e si differenziano dalla classica malattia da siero in quanto la linfadenopatia e la proteinuria sono raramente presenti, mancano complessi immuni circolanti e non c'è evidenza a tutt'oggi di sequele della reazione.

Mentre sono in corso ricerche in proposito, le reazioni "malattie da siero-simili" sembrano essere dovute ad ipersensibilità ed avvengono più spesso durante e dopo un ciclo di trattamento con cefaclor.

Tali reazioni sono state riportate con maggior frequenza nei bambini che negli adulti, con un'incidenza di 1 su 200 (0,5%) in un lavoro clinico, di 2 su 8.346 (0,024%) in altri lavori clinici (con una incidenza nei bambini pari allo 0,055%) ed infine di 1 su 38.000 (0,003%) nell'ambito di eventi spontanei.

I segni ed i sintomi si manifestano pochi giorni dopo l'inizio della terapia e cessano pochi giorni dopo la sua conclusione.

Solo occasionalmente queste reazioni hanno causato ospedalizzazione, che generalmente è stata di breve durata (in media da 2 a 3 giorni, secondo gli studi di "Post-Marketing Surveillance").

Nei pazienti che erano stati ricoverati, la sintomatologia al momento del ricovero si era dimostrata da leggera a severa e comunque più grave nel bambino. Gli antistaminici ed i cortisonici favoriscono la remissione dei segni e dei sintomi.

Non sono state riportate sequele gravi.

Reazioni di ipersensibilità più severe, comprese la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi tossica epidermica e l'anafilassi sono state raramente osservate. Sono stati segnalati molto raramente casi ad esito fatale; l'insorgenza e l'evoluzione di una reazione anafilattica grave possono essere molto rapide pertanto occorre adottare tutte le precauzioni utili a prevenire tali reazioni (vedi punto 4.4). L'anafilassi può essere osservata più facilmente in pazienti allergici alle penicilline.

Effetti gastroenterici: Si evidenziano in circa il 2,5% dei pazienti, compresa la diarrea (1 su 70 trattati). La colite pseudomembranosa può essere osservata durante e dopo il trattamento antibiotico. Raramente si osservano nausea e vomito. Con alcune penicilline ed altre cefalosporine raramente si evidenziano epatite transitoria ed ittero colestatico.

Altri: Angioedema, eosinofilia (1 su 50 trattati), prurito ai genitali, moniliasi vaginale e vaginite (meno di 1 su 100) e, raramente, trombocitopenia e nefrite interstiziale reversibile.

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine.

Eventi per i quali la correlabilità non è certa.

Sistema Nervoso Centrale: Raramente vengono riportate iperattività reversibile, irrequietezza, insonnia, confusione mentale, ipertonìa, allucinazioni, senso di instabilità e barcollamento, sonnolenza.

Alterazioni transitorie dei valori ematochimici sono state riportate.

Anche se di eziologia incerta, queste vengono riportate di seguito come ulteriori informazioni per il clinico.

Alterazioni della funzione epatica: Sono stati riferiti lievi aumenti dei valori delle SGOT e SGPT, o della fosfatasi alcalina (1 su 40).

Alterazioni ematologiche: Così come per altri antibiotici beta-lattamici, sono stati riportati linfocitosi transitoria, leucopenia e, raramente, anemia emolitica, anemia aplastica, agranulocitosi e neutropenia reversibile di possibile significatività clinica. Ci sono state rare segnalazioni di aumento del tempo di protrombina con o senza sanguinamento clinico in pazienti che ricevevano contemporaneamente cefaclor e warfarin sodico.

Alterazioni renali: Sono stati riportati lievi aumenti dell'azotemia o della creatinemia (meno di 1 su 500) o alterazioni dell'analisi delle urine (meno di 1 su 200).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Segni e sintomi: Sintomi di tossicità osservati dopo sovradosaggio con cefaclor possono comprendere nausea, vomito, disturbi epigastrici e diarrea. La gravità dei disturbi epigastrici e della diarrea è correlabile alla dose assunta. Se vengono evidenziati altri sintomi è probabile che essi siano secondari alla patologia di base, ad una reazione allergica o ad altra intossicazione.

Trattamento: Tenere sempre presente la possibilità che il sovradosaggio sia causato da più farmaci, da interazione tra farmaci o dalla particolare farmacocinetica nel paziente.

Il lavaggio gastrico non è necessario quando il paziente non ha ingerito più di 5 volte la normale dose di cefaclor.

Il paziente va monitorato attentamente, in particolar modo la ventilazione e la perfusione polmonare, i segni vitali, l'emogasanalisi, gli elettroliti sierici etc.

L'assorbimento intestinale può essere ridotto somministrando carbone attivo che, in molti casi, è più efficace del vomito indotto o del lavaggio gastrico; si consideri quindi il carbone come trattamento alternativo o in aggiunta allo svuotamento gastrico. La somministrazione ripetuta del carbone attivo può facilitare l'eliminazione di alcuni farmaci che potrebbero essere stati assunti. Monitorare attentamente le vie aeree del paziente durante lo svuotamento gastrico e nell'uso del carbone attivo. Non è stato stabilito che la diuresi forzata, la dialisi peritoneale, l'emodialisi o l'emoperfusione con carbone attivo sono di beneficio al paziente con sovradosaggio di cefaclor.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico: altri antibatterici beta-lattamici - cefalosporine di II generazione.

Codice ATC: J01DC04

I tests in vitro hanno dimostrato che l'azione battericida delle cefalosporine si esplica attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare.

Il cefaclor è attivo in vitro contro i seguenti microorganismi:

- Streptococchi alfa e beta-emolitici
- Stafilococchi, compresi i ceppi coagulasi positivi e negativi e produttori di penicillinasi
- Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae
- Escherichia coli
- Proteus mirabilis
- Klebsiella spp.
- Moraxella (Branhamella) catarrhalis
- Haemophilus influenzae, compresi i ceppi ampicillino-resistenti.

Nota: il cefaclor non è attivo sullo Pseudomonas spp. e sulla maggior parte dei ceppi di enterococchi (Streptococcus faecalis), di Enterobacter spp., di Proteus indolo-positivi e di Serratia. Alcuni rari ceppi di stafilococchi sono resistenti al cefaclor.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il cefaclor è ben assorbito dopo somministrazione orale sia se assunto con il cibo che a digiuno. Dopo dosi di 250 mg, 500 mg ed 1 g i picchi sierici medi rilevati dopo 30-60 minuti sono stati rispettivamente di 7, 13 e 23 mcg/ml. Circa il 60-85% del farmaco viene escreto immodificato nelle urine entro le 8 ore successive alla somministrazione.

In questo periodo le concentrazioni massime nelle urine dopo somministrazione di dosi pari a 250 mg, 500 mg ed 1 g sono risultate rispettivamente pari a circa 600, 900 e 1.900 mcg/ml.

Il cefaclor non viene metabolizzato in modo apprezzabile. La presenza del cibo nel tratto gastrointestinale ritarda l'assorbimento e riduce i picchi sierici ma non modifica la quantità totale del cefaclor assorbita.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tests eseguiti su topi, ratti, cani e scimmie indicano che il farmaco ha un basso potere tossico. I valori della DL<sub>50</sub> sono risultati superiori a 5 g/kg quando il farmaco è stato somministrato in roditori per via orale od intraperitoneale. Anche i cani e le scimmie hanno sopportato dosi elevate del farmaco (DL<sub>0</sub> > 1 g/kg), con vomito e diarrea occasionale.

Il cefaclor non è teratogenico né mutagenico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Dimeticone

Gomma polisaccaride

Amido

Eritrosina E127 lacca di alluminio

Aroma fragola

Sodio laurilsolfato

Metilcellulosa

Saccarosio

### **6.2 Incompatibilità**

Vedere 4.4.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

Una volta preparata, la sospensione deve essere conservata in frigorifero (fra +2 e +8°C) ed usata entro 14 giorni.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 1 flacone in vetro giallo da 100 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 032986034

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2000

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 20 Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 19 Aprile 2012

Agenzia Italiana del Farmaco