

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oraxim 250 mg compresse rivestite con film  
Oraxim 500 mg compresse rivestite con film  
Oraxim 125 mg/5 ml granulato per sospensione orale  
Oraxim 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale  
Oraxim 250 mg granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Oraxim 250 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film di Oraxim 250 mg contiene 300,72 mg di acetossietilcefuroxima pari a 250 mg di cefuroxima.

Oraxim 500 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film di Oraxim 500 mg contiene 601,44 mg di acetossietilcefuroxima pari a 500 mg di cefuroxima.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato.

Oraxim 125 mg/5 ml - Granulato per sospensione orale  
Un flacone da 100 ml contiene 3,00 g di acetossietilcefuroxima pari a 2,50 g di cefuroxima.

Oraxim 250 mg/5 ml - Granulato per sospensione orale  
Un flacone da 50 ml contiene 3,00 g di acetossietilcefuroxima pari a 2,50 g di cefuroxima.

Oraxim 250 mg Granulato per sospensione orale  
Una bustina contiene 300,72 mg di acetossietilcefuroxima pari a 250 mg di cefuroxima.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

250 mg, 500 mg, compresse rivestite con film  
Compressa rivestita con film (compressa)

125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale  
Granulato per sospensione orale

250 mg granulato per sospensione orale  
Granulato per sospensione orale (bustine)

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Oraxim è indicato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini dall'età di 3 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Tonsillite e faringite acute da streptococco

- Sinusite batterica acuta
- Otite media acuta
- Riacutizzazioni acute di bronchite cronica
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli
- Trattamento del morbo di Lyme precoce

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Il corso normale della terapia è di sette giorni (può variare da cinque a dieci giorni).

Tabella 1. Adulti e bambini ( $\geq 40$  kg)

Indicazione	Dosaggio
Tonsillite e faringite acute, sinusite batterica acuta	250 mg due volte al giorno
Otite media acuta	500 mg due volte al giorno
Riacutizzazioni acute di bronchite cronica	500 mg due volte al giorno
Cistite	250 mg due volte al giorno
Pielonefrite	250 mg due volte al giorno
Infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli	250 mg due volte al giorno
Malattia di Lyme	500 mg due volte al giorno per 14 giorni (intervallo da 10 a 21 giorni)

Tabella 2. Bambini (< 40 kg)

Indicazione	Dosaggio
Tonsillite e faringite acute, sinusite batterica acuta	10 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 125 mg due volte al giorno
Bambini di due anni di età o più grandi con otite media o, dove appropriato, con infezioni più gravi	15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 250 mg due volte al giorno
Cistite	15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 250 mg due volte al giorno
Pielonefrite	15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 250 mg due volte al giorno per 10 a 14 giorni
Infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli	15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 250 mg due volte al giorno
Malattia di Lyme	15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 250 mg due volte al giorno per 14 giorni (da 10 a 21 giorni)

Non vi è esperienza sull'impiego di Oraxim nei bambini di età inferiore ai 3 mesi.

Acetossietilcefuroxima compresse e acetossietilcefuroxima granulato per sospensione orale non sono bioequivalenti e non sono sostituibili sulla base del milligrammo per milligrammo (vedere paragrafo 5.2).

125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale

Nei neonati (dall'età di 3 mesi) e nei bambini con una massa corporea inferiore a 40 kg, può essere preferibile aggiustare la dose in base al peso o all'età. La dose nei neonati e nei bambini dai 3 mesi ai 18 anni è di 10 mg/kg due volte al giorno per la maggior parte delle infezioni, fino ad un massimo di 250 mg al

giorno. Nell'otite media o nelle infezioni più gravi la dose raccomandata è di 15 mg/kg due volte al giorno fino ad un massimo di 500 mg al giorno.

Le seguenti due tabelle, divise per gruppi di età, servono come linea guida per una somministrazione semplificata ad esempio misurini (5 ml) se si impiegano la sospensione multi-dose da 125 mg/5 ml o da 250 mg/5 ml e le bustine a dose singola da 125 mg o 250 mg.

Tabella 3. Dosaggio 10 mg/kg per la maggior parte delle infezioni

Età	Dose (mg) due volte al giorno	Volume per dose (ml)		N. di bustine per dose	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
da 3 a 6 mesi	da 40 a 60	2,5	-	-	-
da 6 mesi a 2 anni	da 60 a 120	da 2,5 a 5	-	-	-
da 2 a 18 anni	125	5	2,5	1	-

Tabella 4. Dosaggio 15 mg/kg per l'otite media e le infezioni più gravi

Età	Dose (mg) due volte al giorno	Volume per dose (ml)		N. di bustine per dose	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
da 3 a 6 mesi	da 60 a 90	2,5	-	-	-
da 6 mesi a 2 anni	da 90 a 180	da 5 a 7,5	2,5	1 (125 mg)	-
da 2 a 18 anni	da 180 a 250	da 7,5 a 10	da 2,5 a 5	2 (250 mg)	1 (250 mg)

Per favorire la compliance e migliorare l'accuratezza del dosaggio nei bambini molto piccoli, una siringa dosatrice può essere fornita con il flacone multidose.

Se necessario, la siringa dosatrice può essere utilizzata anche nei bambini più grandi (fare riferimento alle tabelle di dosaggio riportate di seguito).

Per il dosaggio di 10 mg/kg usando la sospensione da 125 mg/5 ml in bambini con peso di X kg, i ml di sospensione richiesta dovrebbero essere:  $(10 \times (\text{numero di kg}) \times 5)/125$ .

Per il dosaggio di 10 mg/kg usando la sospensione da 250 mg/5 ml in bambini con peso di X kg, i ml di sospensione richiesta dovrebbero essere:  $(10 \times (\text{numero di kg}) \times 5)/250$ .

Alcuni esempi di dosi calcolate per il dosaggio pediatrico con la siringa espressi in ml o mg in base al peso corporeo del bambino in kg, sono fornite nella tabella seguente.

Tabella 5. dose 10 mg/kg (siringa dosatrice pediatrica)

Peso del bambino (kg)	Dose due volte al giorno (mg)	Dose 125 mg/5 ml due volte al giorno (ml)	Dose 250 mg/5 ml due volte al giorno (ml)
4	40	1,6	0,8
6	60	2,4	1,2
8	80	3,2	1,6
10	100	4,0	2,0
12	120	4,8	2,4

Per il dosaggio di 15 mg/kg usando la sospensione da 125 mg/5 ml in bambini con peso di X kg, i ml di sospensione richiesta dovrebbero essere:  $(15 \times (\text{numero di kg}) \times 5)/125$ .

Per il dosaggio di 15 mg/kg usando la sospensione da 250 mg/5 ml in bambini con peso di X kg, i ml di sospensione richiesta dovrebbero essere:  $(15 \times (\text{numero di kg}) \times 5)/250$ .

Alcuni esempi di dosi calcolate per il dosaggio pediatrico con la siringa espressi in ml o mg in base al peso corporeo del bambino in kg, sono fornite nella tabella seguente.

Tabella 6. dose da 15 mg/kg (siringa dosatrice pediatrica)

Peso del bambino (kg)	Dose due volte al giorno (mg)	Dose 125 mg/5 ml due volte al giorno (ml)	Dose 250 mg/5 ml due volte al giorno (ml)
4	60	2,4	1,2
6	90	3,6	1,8
8	120	4,8	2,4
10	150	6,0	3,0
12	180	7,2	3,6
14	210	8,4	4,2
16	240	9,6	4,8

#### Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di acetossietilcefuroxima nei pazienti con insufficienza renale non è stata stabilita. Cefuroxima è eliminata principalmente per via renale. Nei pazienti con marcata compromissione della funzionalità renale si raccomanda che la dose di cefuroxima venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta. Cefuroxima è efficacemente rimossa dalla dialisi.

Tabella 7. Dosi di Oraxim raccomandate nella compromissione renale

Clearance della creatinina	T <sub>1/2</sub> (ore)	Dosaggio raccomandato
≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4-2,4	Non è necessario alcun aggiustamento della dose standard da 125 mg a 500 mg somministrata due volte al giorno
10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	Dose standard individuale somministrata ogni 24 ore
<10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	Dose standard individuale somministrata ogni 48 ore
Durante l'emodialisi	2-4	Un'ulteriore dose singola standard individuale deve essere somministrata alla fine di ogni dialisi

#### Compromissione epatica

Non ci sono dati disponibili per i pazienti con compromissione epatica. Dal momento che cefuroxima è eliminata principalmente dai reni, ci si attende che la presenza di disfunzione epatica non abbia alcun effetto sulla farmacocinetica di cefuroxima.

#### Modo di somministrazione

250 mg, 500 mg compresse rivestite con film

Uso orale

Per un assorbimento ottimale, le compresse di Oraxim devono essere assunte dopo i pasti.

Le compresse di Oraxim non devono essere schiacciate e pertanto non sono adatte per il trattamento di pazienti che non possono deglutire le compresse. Nei bambini può essere utilizzato Oraxim sospensione orale.

125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale e 250 mg granulato per sospensione orale

Uso orale

Per un assorbimento ottimale, acetossietilcefuroxima sospensione deve essere assunta con il cibo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

In base al dosaggio, sono disponibili altre presentazioni.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a cefuroxima o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici della classe cefalosporine.

Anamnesi di ipersensibilità grave (ad esempio reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di antibiotico beta-lattamico (penicillina, monobattami e carbapenemi).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Reazioni di ipersensibilità

Particolare attenzione è indicata in pazienti che hanno manifestato una reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici, perché esiste il rischio di sensibilità crociata. Come con tutti gli altri antibiotici beta-lattamici, sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità, il trattamento con cefuroxima deve essere sospeso immediatamente e devono essere intraprese adeguate misure d'emergenza.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere accertato se il paziente abbia un'anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità a cefuroxima, ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di antibiotico beta-lattamico. Si deve porre cautela se cefuroxima viene somministrata a pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità non grave ad altri antibiotici beta-lattamici.

#### Reazione di Jarisch-Herxheimer

La reazione di Jarisch-Herxheimer è stata riportata a seguito del trattamento della malattia di Lyme con acetossietilcefuroxima. Ciò deriva direttamente dall'attività battericida di acetossietilcefuroxima sui batteri che causano la malattia di Lyme, la spirocheta *Borrelia burgdorferi*. I pazienti devono essere assicurati sul fatto che questa è una conseguenza comune e di solito autolimitante del trattamento antibiotico della malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.8).

#### Sovra crescita di microrganismi sensibili

Come con altri antibiotici, l'impiego di acetossietilcefuroxima può provocare la sovra crescita della *Candida*. L'uso prolungato può comportare la sovra crescita di altri microrganismi non sensibili (ad esempio, enterococchi e *Clostridium difficile*), che può richiedere l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

La colite pseudomembranosa associata agli antibiotici è stata riportata con quasi tutti gli antibiotici, compresa cefuroxima e può variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita. Tale diagnosi deve essere considerata nei pazienti con diarrea durante o successivamente alla somministrazione di cefuroxima (vedere paragrafo 4.8). La sospensione della terapia con cefuroxima e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* devono essere presi in considerazione. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi (vedere paragrafo 4.8).

#### Interferenza con i test diagnostici

Lo sviluppo di un test positivo di Coombs associato con l'uso di cefuroxima può interferire con i test di compatibilità del sangue (vedere paragrafo 4.8).

Poiché si può verificare un risultato falso negativo nel test ferricianuro, si raccomanda di usare sia il metodo della glucosio ossidasi o della esochinasi per determinare i livelli di glucosio nel sangue/plasma nei pazienti trattati con acetossietilcefuroxima.

### Informazioni importanti sugli eccipienti

250 mg, 500 mg compresse rivestite con film

Le compresse di Oraxim contengono metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale e 250 mg granulato per sospensione orale

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.

Il contenuto di saccarosio della sospensione orale di acetossietilcefuroxima e del granulato deve essere preso in considerazione nel trattamento di pazienti diabetici e devono essere forniti consigli appropriati.

125 mg/5 ml granulato per sospensione orale

Contiene 3 g di saccarosio ogni dose da 5 ml

250 mg/5ml granulato per sospensione orale

Contiene 2,3 g di saccarosio ogni dose da 5 ml

250 mg granulato per sospensione orale

Contiene 6,1 g di saccarosio per dose unitaria

Acetossietilcefuroxima sospensione contiene aspartame, che è una fonte di fenilalanina e pertanto deve essere usata con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

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

I farmaci che riducono l'acidità gastrica possono portare ad avere una minore biodisponibilità di acetossietilcefuroxima rispetto a quella dello stato a digiuno e tendono ad annullare l'effetto di un maggiore assorbimento dopo i pasti.

Acetossietilcefuroxima può influire sulla flora intestinale, con conseguente calo del riassorbimento degli estrogeni e ridotta efficacia dei contraccettivi orali combinati.

Cefuroxima è escreta mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. L'impiego concomitante di probenecid non è raccomandato. La somministrazione concomitante di probenecid aumenta in maniera significativa il picco di concentrazione, l'area sotto la curva della concentrazione sierica nel tempo e l'emivita di eliminazione di cefuroxima.

L'uso concomitante con anticoagulanti orali può dar luogo all'aumento dell'INR (International Normalized Ratio).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di cefuroxima nelle donne in stato di gravidanza. Studi negli animali non hanno mostrato alcun effetto dannoso sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post natale. Oraxim deve essere prescritto alle donne in stato di gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

##### Allattamento

Cefuroxima è escreta nel latte materno in piccole quantità. Gli effetti indesiderati alle dosi terapeutiche non sono attesi, anche se non si può escludere un rischio di diarrea e infezioni fungine delle mucose. L'allattamento al seno potrebbe dover essere interrotto a causa di questi effetti. La possibilità di sensibilizzazione deve essere presa in considerazione. Cefuroxima deve essere utilizzata durante l'allattamento solo dopo valutazione del rischio/beneficio da parte del medico curante.

##### Fertilità

Non vi sono dati disponibili sugli effetti di acetossietilcefuroxima sulla fertilità nell'uomo. Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, poiché questo medicinale può provocare capogiri, i pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comuni sono sovracrescita di *Candida*, eosinofilia, cefalea, capogiri, disturbi gastrointestinali e innalzamento transitorio degli enzimi epatici.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse di seguito sono delle stime, dal momento che per la maggior parte delle reazioni i dati idonei (per esempio dagli studi controllati con placebo) per calcolare l'incidenza non sono disponibili. Inoltre, l'incidenza delle reazioni avverse associate con acetossietilcefuroxima può variare a seconda dell'indicazione.

Dati provenienti da ampi studi clinici sono stati utilizzati per determinare la frequenza degli effetti indesiderati da molto comuni a rari. Le frequenze assegnate a tutti gli altri effetti indesiderati (ad esempio quelli che si verificano a  $< 1/10.000$ ) sono state determinate soprattutto utilizzando i dati post-marketing e si riferiscono alla frequenza di segnalazione piuttosto che alla frequenza reale. I dati provenienti dagli studi controllati con placebo non sono disponibili. Nei casi in cui le incidenze sono state calcolate dai dati provenienti dagli studi clinici, queste si basavano sui dati (giudicati dallo sperimentatore) correlati al farmaco. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse correlate al trattamento, di tutti i gradi, sono elencate di seguito secondo la classificazione MedRA per sistemi e organi, per frequenza e livello di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune  $\geq 1/10$ ;  
comune  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ;  
molto raro  $< 1/10.000$  e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	sovracrescita di <i>Candida</i>		sovracrescita di <i>Clostridium difficile</i>
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	eosinofilia	positività al test di Coombs, trombocitopenia, leucopenia (talvolta marcata)	anemia emolitica
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			febbre da farmaco, malattia da siero, anafilassi, reazione di Jarisch-Herxheimer
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	cefalea, capogiri		
<u>Patologie gastrointestinali</u>	diarrea, nausea, dolore addominale	vomito	colite pseudo membranosa (vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie epatobiliari</u>	innalzamenti transitori dei livelli degli enzimi epatici		ittero (prevalentemente colestatico), epatite
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		eruzioni cutanee	orticaria, prurito, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (necrolisi esantematica) (vedere <i>Disturbi del sistema immunitario</i> ), edema angioneurotico
<p><i>Descrizione delle reazioni avverse selezionate</i></p> <p>Le cefalosporine come classe tendono ad essere assorbite sulla superficie delle membrane degli eritrociti e reagiscono contro gli anticorpi diretti contro il farmaco tanto da produrre positività al test di Coombs (che può interferire con i test di compatibilità del sangue) e molto raramente anemia emolitica.</p> <p>Sono stati osservati innalzamenti transitori degli enzimi epatici nel siero che sono generalmente reversibili.</p>			

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di acetossietilcefuroxima nei bambini è come il profilo di sicurezza negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa..>

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può portare a conseguenze neurologiche inclusa encefalopatia, convulsioni e coma. Sintomi di sovradosaggio possono verificarsi qualora la dose non venga ridotta in maniera appropriata nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).



I livelli sierici di cefuroxima possono essere ridotti dalla emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, cefalosporine di seconda generazione, codice ATC: J01DC02.

#### Meccanismo d'azione

Acetossietilcefuroxima viene idrolizzata dagli enzimi esterasi nell'antibiotico attivo cefuroxima. Cefuroxima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito dell'adesione alle proteine leganti la penicillina (*penicillin binding proteins* - PBP). Ciò comporta l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano) che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte.

#### Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica a cefuroxima può essere dovuta ad uno o più dei seguenti meccanismi:

- idrolisi da parte delle beta-lattamasi inclusi (ma non limitati a) le beta-lattamasi ad ampio spettro (*extended-spectrum beta-lactamases*-ESBLs) e gli enzimi Amp-C che possono essere indotti o de-repressi stabilmente in alcune specie di batteri aerobi Gram-negativi;
- ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per cefuroxima;
- impermeabilità della membrana esterna che limita l'accesso di cefuroxima verso le proteine leganti la penicillina nei batteri Gram-negativi;
- pompe di efflusso batterico.

Ci si aspetta che gli organismi che hanno acquisito resistenza alle altre cefalosporine iniettabili siano resistenti a cefuroxima.

In base al meccanismo di resistenza, gli organismi con resistenza acquisita alle penicilline possono dimostrare ridotta sensibilità o resistenza a cefuroxima.

## Breakpoints di acetossietilcefuroxima

I breakpoint della Concentrazione Minima Inibente (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) sono i seguenti:

Microrganismo	Breakpoints (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,2</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C e G	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Breakpoints non correlati alla specie <sup>1</sup>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>

<sup>1</sup> I breakpoints delle cefalosporine per le *Enterobacteriaceae* determineranno tutti i meccanismi di resistenza clinicamente importanti (comprese le ESBL e gli AmpC mediati dai plasmidi). Alcuni ceppi produttori di beta-lattamasi sono sensibili o con sensibilità intermedia alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> generazione con questi breakpoints e devono essere riportati come trovati, ossia la presenza o assenza di una ESBL non influenza in sé la categorizzazione di sensibilità. In molte aree, l'individuazione e la caratterizzazione delle ESBL è raccomandata o obbligatoria ai fini del controllo dell'infezione.

<sup>2</sup> Solo infezioni del tratto urinario non complicate (cistite) (vedere paragrafo 4.1).

<sup>3</sup> La sensibilità degli stafilococchi alle cefalosporine si deduce dalla sensibilità a meticillina tranne per ceftazidima, cefixima e ceftibuten, che non hanno breakpoint e non devono essere usati per le infezioni da stafilococco.

<sup>4</sup> La sensibilità ai beta-lattamici degli streptococchi beta-emolitici del gruppo A, B, C e G è dedotta dalla sensibilità alla penicillina.

<sup>5</sup> Vi è un'evidenza insufficiente che le specie in questione siano un buon bersaglio per la terapia con il farmaco.

Una MIC con un commento, ma senza un accompagnamento di categorizzazione S o R può essere segnalato.

S=Sensibile, R=Resistente.

## Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate, ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si dovrà consultare un esperto qualora la prevalenza locale della resistenza sia tale da sollevare dubbi sull'utilità di acetossietilcefuroxima in almeno alcuni tipi di infezioni.

Cefuroxima è generalmente attiva contro i seguenti microrganismi *in vitro*.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)* Stafilococco coagulasi negativo (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Microrganismi per i quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp (oltre a <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altri:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\* Tutte le specie di *S. aureus* meticillino resistente sono resistenti a cefuroxima.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale acetossietilcefuroxima è assorbita dal tratto gastrointestinale e rapidamente idrolizzata nella mucosa intestinale e nel sangue per rilasciare nella circolazione cefuroxima. L'assorbimento ottimale si ottiene quando viene somministrata subito dopo un pasto.

Dopo somministrazione di compresse di acetossietilcefuroxima i livelli sierici al picco (2,1 microgrammi/ml per una dose di 125 mg, 4,1 microgrammi/ml per una dose di 250 mg, 7,0 microgrammi/ml per una dose di 500 mg e 13,6 microgrammi/ml per una dose di 1000 mg) si instaurano approssimativamente dopo circa 2 - 3 ore dalla somministrazione, se avviene in concomitanza con l'assunzione di cibo. Il tasso di assorbimento di cefuroxima dalla sospensione, risulta inferiore rispetto alle compresse determinando picchi sierici più tardivi ed inferiori e una biodisponibilità sistemica ridotta (dal 4 al 17% minore). Acetossietilcefuroxima sospensione orale non era bioequivalente ad acetossietilcefuroxima compresse quando testata negli adulti volontari sani e pertanto non è sostituibile sulla base milligrammo per milligrammo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di cefuroxima è lineare nel range di dose orale da 125 a 1000 mg. Nessun accumulo di cefuroxima si è verificato dopo dosi ripetute per via orale da 250 a 500 mg.

### Distribuzione

Il legame alle proteine è stato riportato dal 33 al 50% e dipende dalla metodologia usata. Dopo una singola dose di una compressa di acetossietilcefuroxima da 500 mg a 12 volontari sani, il volume apparente di distribuzione è stato di 50 l (% CV = 28%). Concentrazioni di cefuroxima superiori ai livelli minimi di inibizione per gli agenti patogeni comuni possono essere raggiunte nelle tonsille, nei tessuti sinusali, nella mucosa bronchiale, nell'osso, nel liquido pleurico, nel liquido articolare, nel liquido sinoviale, nel liquido interstiziale, nella bile, nell'espettorato e nell'umor acqueo. Cefuroxima passa la barriera emato-encefalica, quando le meningi sono infiammate.

### Biotrasformazione

Cefuroxima non viene metabolizzata.

### Eliminazione

L'emivita sierica è compresa tra 1 e 1,5 ore. Cefuroxima è escreta mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. La clearance renale varia da 125 a 148 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### ***Speciali popolazioni di pazienti***

#### Sesso

Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica di cefuroxima tra maschi e femmine.

#### Anziani

Non è necessaria alcuna precauzione particolare nei pazienti anziani con funzione renale normale a dosi fino a un massimo di 1 g al giorno. I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, pertanto la dose deve essere aggiustata a seconda della funzione renale negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

#### Popolazione pediatrica

Nei neonati più grandi (di età > 3 mesi) e nei bambini la farmacocinetica della cefuroxima è simile a quella osservata negli adulti.

Non ci sono dati clinici disponibili sull'uso di acetossietilcefuroxima nei bambini di età inferiore ai 3 mesi.

### Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di acetossietilcefuroxima nei pazienti con insufficienza renale non sono state stabilite. Cefuroxima è escreta principalmente dai reni. Pertanto, come per tutti questi antibiotici, nei pazienti con marcata compromissione della funzione renale (cioè  $C_{1cr} < 30$  ml/min) si raccomanda che la dose di cefuroxima venga ridotta per compensare la sua più lenta escrezione (vedere paragrafo 4.2). Cefuroxima è efficacemente rimossa con la dialisi.

### Compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica. Dal momento che la cefuroxima è escreta principalmente dai reni, la disfunzione epatica non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di cefuroxima.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Per le cefalosporine, l'indice più importante di farmacocinetica-farmacodinamica correlato con l'efficacia *in vivo* ha dimostrato essere la percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di dose (%T) durante il quale la concentrazione di farmaco non legato alle proteine rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) di cefuroxima per le singole specie batteriche bersaglio (cioè %T > MIC).

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi, tuttavia non vi è alcuna evidenza che suggerisca un potenziale cancerogenico.

L'attività della gamma-glutamyl transpeptidasi nelle urine di ratto è inibita da varie cefalosporine, tuttavia il livello di inibizione è minore con cefuroxima. Questo può avere un significato nell'interferenza nei test clinici di laboratorio nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresse

Cellulosa microcristallina  
croscarmellosa sodica  
sodio laurilsolfato  
olio vegetale idrogenato  
silice colloidale anidra  
ipromellosa  
glicole propilenico  
titanio diossido (E171)  
sodio benzoato  
metile paraidrossibenzoato  
propile paraidrossibenzoato.

#### Granulato per sospensione orale in flacone o in bustine

Acido stearico  
saccarosio  
aroma tutti frutti  
povidone k30  
acesulfame potassico

aspartame  
gomma xantan.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3 Periodo di validità

Compresse: 3 anni  
Granulato per sospensione orale: 2 anni

Granulato per sospensione orale

Una volta preparata con il volume d'acqua indicato, la sospensione può essere conservata in frigorifero per 10 giorni a temperatura compresa fra 2°C e 8°C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C.

Le sospensioni ricostituite (125 mg/5 ml e 250 mg/5 ml) devono essere conservate immediatamente in frigorifero a temperatura compresa fra 2°C e 8°C.

Oraxim 250 mg Granulato per sospensione orale Bustine: la sospensione va assunta subito dopo la preparazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister alluminio-PVC-alluminio.

Oraxim 250 mg – Compresse rivestite con film: 12 compresse rivestite con film da 250 mg (come cefuroxima).

Oraxim 500 mg – Compresse rivestite con film: 6 e 12 compresse rivestite con film da 500 mg (come cefuroxima).

Il granulato per sospensione è confezionato in flaconi di vetro ambrato tipo III.

Il bicchierino per la diluizione e il cucchiaino sono di polietilene.

Oraxim 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale: flacone da 100 ml (125 mg/5 ml come cefuroxima).

Oraxim 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale: flacone da 50 ml (250 mg/5 ml come cefuroxima).

Le bustine sono costituite da un laminato di carta, polietilene, alluminio e ionomero di etilene-acido metacrilico.

Oraxim 250 mg Granulato per sospensione orale Bustine -12 bustine da 250 mg (come cefuroxima).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale

#### Istruzioni per la ricostituzione/somministrazione

Il flacone deve essere agitato vigorosamente prima di prelevare il medicinale.

La sospensione ricostituita, se refrigerata a temperatura compresa fra 2°C e 8°C, può essere mantenuta fino a 10 giorni.

Se lo si desidera, la sospensione di Oraxim in flaconi multidose può essere ulteriormente diluita in succhi di frutta freddi, o bevande a base di latte e deve essere assunta immediatamente.

#### Istruzioni per la ricostituzione della sospensione nei flaconi multidose

1. Agitare il flacone per disperdere il contenuto. Tutti i granuli nel flacone devono essere liberi tra loro. Togliere il tappo e la membrana sigillata a caldo. Se quest'ultima è danneggiata o non è presente, il prodotto deve essere restituito al farmacista.
2. Aggiungere una quantità di acqua fredda come indicato sull'etichetta o fino alla linea di volume sul bicchierino fornito (se disponibile). Se l'acqua è stata prima bollita, deve essere lasciata raffreddare a temperatura ambiente prima di aggiungerla. Non mescolare Oraxim granulato per sospensione orale con liquidi bollenti o caldi. L'acqua fredda deve essere usata per impedire che la sospensione diventi troppo densa.
3. Richiudere con il tappo. Tenere il flacone in verticale per consentire che i granuli siano completamente immersi nell'acqua; questo dovrebbe richiedere circa un minuto.
4. Capovolgere il flacone e agitare bene (per almeno 15 secondi) fino a che tutti i granuli si siano mescolati con l'acqua.
5. Girare il flacone in posizione verticale e agitare bene per almeno un minuto fino a che tutti i granuli si siano miscelati con l'acqua.

Conservare subito la sospensione di Oraxim a temperatura compresa tra 2 and 8°C (non congelarla) e lasciarla riposare per almeno un'ora, prima di prendere la prima dose. La sospensione ricostituita quando refrigerata tra 2 e 8 °C può essere mantenuta fino a 10 giorni.

Agitare bene il flacone sempre prima di assumere il medicinale. Per la somministrazione di ciascuna dose è prevista una siringa dosatrice o un cucchiaino.

#### Istruzioni per l'uso della siringa dosatrice (se presente nella confezione)

1. Rimuovere il tappo del flacone e inserire l'adattatore della siringa a collare nel collo del flacone. Premerlo completamente fino a quando il collare si inserisce saldamente nel collo. Capovolgere il flacone e la siringa.
2. Tirare lo stantuffo su dal cilindro fino a che il bordo del cilindro è allineato con la tacca sullo stantuffo corrispondente alla dose richiesta.
3. Girare il flacone e la siringa in posizione verticale. Mentre si tiene su la siringa e lo stantuffo per assicurarsi che il pistone non si muova, rimuovere la siringa dal flacone, lasciando il colletto di plastica nel collo della bottiglia.
4. Con il paziente seduto in posizione eretta, posizionare l'estremità della siringa appena dentro la bocca del paziente, verso l'interno della guancia.
5. Premere lo stantuffo della siringa lentamente per espellere il medicinale senza causare soffocamento. NON spruzzare il farmaco in un getto.
6. Dopo aver somministrato la dose riporre il tappo del flacone senza rimuovere il collare di plastica. Smontare la siringa e lavarla accuratamente con acqua. Lasciare lo stantuffo e il cilindro ad asciugare in modo naturale.

#### **250 mg granulato per sospensione orale**

##### Istruzioni per la ricostituzione della sospensione dalle bustine

1. Versare il granulato della bustina in un bicchiere.
2. Aggiungere una piccola quantità di acqua fredda.
3. Agitare bene e bere immediatamente.

La sospensione ricostituita o il granulato non devono essere mescolati con bevande calde.

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

Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. – Via Lungo l'Ema, 7 – Bagno a Ripoli (FI)

Su licenza GlaxoSmithKline S.p.A. Verona

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

250 mg Compresse rivestite con film - 12 compresse	A.I.C.: 027002029
500 mg Compresse rivestite con film - 6 compresse	A.I.C.: 027002031
500 mg Compresse rivestite con film - 12 compresse	A.I.C.: 027002106
125 mg/ 5 ml Granulato per sospensione orale - flacone da 100 ml	A.I.C.: 027002043
250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale - flacone da 50 ml	A.I.C.: 027002070
250 mg Granulato per sospensione orale - 12 bustine	A.I.C.: 027002056

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

Data della prima autorizzazione:

ORAXIM 250 mg compresse rivestite con film – 12 cpr: 20 novembre 1990

ORAXIM 500 mg compresse rivestite con film – 6 cpr: 20 novembre 1990

ORAXIM 500 mg compresse rivestite con film – 12 cpr: 3 settembre 2001

ORAXIM 125 mg/5 ml granulato per sospensione orale – flacone 100 ml: 27 febbraio 1991

ORAXIM 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale – flacone 50 ml: 21 dicembre 1999

ORAXIM 250 mg granulato per sospensione orale – 12 bustine: 15 novembre 1994

Data del rinnovo più recente:

Compresse rivestite con film: 31 maggio 2010

Granulato per sospensione orale: 31 maggio 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO