

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Hexal AG 100 mg/5 ml granulato per sospensione orale.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di soluzione ricostituita contengono 111,9 mg di cefixima triidrato (equivalenti a 100 mg di cefixima)

Eccipienti: saccarosio 2,5 g.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Granuli di colore da bianco a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La cefixima è indicata per il trattamento orale delle seguenti infezioni batteriche acute e croniche, di grado di severità variabile, causate da batteri sensibili a cefixima:

- infezioni delle basse vie respiratorie
- infezioni otorinolaringoiatriche (p.e. otite media, sinusite, tonsillite, faringite, laringite)
- infezioni delle vie urinarie, compresa l'uretrite gonococcica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

###### *Adulti e adolescenti*

1 x 400 mg/die (equivalenti a 20 ml di sospensione ricostituita) in unica somministrazione giornaliera oppure 2 x 200 mg (equivalenti a 10 ml) in due assunzioni giornaliere somministrate a intervalli di 12 ore.

###### *Bambini sotto i 12 anni*

8 mg/kg di peso corporeo al giorno, in unica somministrazione oppure in due assunzioni giornaliere da 4 mg/kg di peso corporeo somministrate a intervalli di 12 ore.

Poiché il medicinale Cefixima Hexal AG avrà in dotazione una siringa o un misurino dosatore (vedere paragrafo 6.5), la tabella seguente riporta le raccomandazioni di dosaggio per siringa (10 ml, graduata ogni mezzo ml) e per misurino dosatore (5 ml con graduazioni a 1,25 e 2,5 ml). 1 ml di sospensione ricostituita contiene 20 mg di cefixima:

		SIRINGA	MISURINO
Peso corporeo (kg)	Dosaggio giornaliero (mg)	Dosaggio giornaliero (ml)	Dosaggio giornaliero (Misurino dosatore)
2,5	20	1	1 x 1/2 (o 2 x 1/4)
5	40	2	
6	48	2,5	
7,5	60	3	1 x 1 (o 2 x 1/2)
10	80	4	
12,5	100	5	
15	120	6	1 x 2 (o 2 x 1)
17,5	140	7	
20	160	8	
22,5	180	9	
25	200	10	
27,5	220	11	1 x 3 (o 2 x 1 1/2)
30	240	12	
37,5	300	15	
>37,5	400	20	1 x 4 (o 2 x 2)

Nel caso di adolescenti e adulti che non presentino difficoltà a deglutire, si raccomanda di usare cefixima capsule o compresse.

La durata della terapia dipende dal decorso dell'infezione. In genere il trattamento con antibiotici ha una durata di 7-10 giorni. Da notare che le infezioni streptococciche richiedono una terapia della durata minima di 10 giorni, allo scopo di evitare affezioni secondarie (febbre reumatica, glomerulonefrite).

Il trattamento di 1-3 giorni è spesso sufficiente per le infezioni non complicate delle basse vie urinarie nelle donne.

Un'unica dose di 400 mg di cefixima è generalmente sufficiente per le infezioni gonococciche.

#### *Funzione renale compromessa*

Nei pazienti con funzione renale significativamente compromessa la dose deve essere ridotta. Per adulti e adolescenti con clearance della creatinina <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> si raccomanda un aggiustamento della dose pari a una singola somministrazione di 200 mg/die.

I bambini sotto i 12 anni con clearance della creatinina  $<20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  devono invece ricevere solamente  $4 \text{ mg/kg}$  di peso corporeo una volta al giorno.

La sospensione pronta all'uso deve essere assunta, in forma non diluita, prima o durante il pasto.

Per la preparazione della sospensione pronta all'uso agitare vigorosamente il flacone contenente il granulato, aggiungere acqua fino al segno di riempimento e immediatamente agitare di nuovo la sospensione con energia. Dopo aver lasciato riposare la sospensione per un breve periodo, aggiungere una seconda volta acqua fino al segno di riempimento e agitare di nuovo vigorosamente. La sospensione, di colore da bianco a giallo chiaro, è ora pronta per l'uso. Il flacone deve essere agitato energicamente prima di ogni somministrazione. Allo scopo di determinare con precisione la dose, la confezione include un misurino da 5 ml (con graduazione a 1,25 e 2,5 ml) o una siringa da 10 ml munita di adattatore.

Dopo la preparazione della sospensione pronta per l'uso, Cefixima Hexal AG  $100 \text{ mg/5 ml}$  granulato per sospensione orale deve essere usata entro 2 settimane!

#### **4.3 Controindicazioni**

La cefixima è controindicata nei casi di ipersensibilità alla cefixima, a tutti gli altri antibiotici cefalosporinici, o ad ogni reazione di ipersensibilità nota immediata e grave alle penicilline o qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico o a uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto medicinale. Per le allergie crociate vedere paragrafo 4.4. La cefixima è controindicata nei neonati pretermine e a termine (0-27 giorni).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Particolare attenzione è indicata nei pazienti che hanno sperimentato una qualsiasi reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici  $\beta$ -lattamici, poiché possono verificarsi reazioni crociate (per le controindicazioni dovute a reazioni di ipersensibilità note vedere il paragrafo 4.3).

Se in corso di trattamento con cefixima si verifica una qualsiasi reazione allergica (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con cefixima deve essere interrotto immediatamente e devono essere adottate le opportune misure di emergenza.

Quando si utilizzano antibiotici  $\beta$ -lattamici è necessario esercitare particolare cautela nei pazienti con diatesi allergica o asma, perché in questi pazienti l'ipersensibilità si manifesta in modo più frequente.

Deve essere esercitata particolare attenzione anche quando si utilizza la cefixima nei pazienti con gravi disturbi della funzione renale (clearance della creatinina  $<10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

La nifedipina, un calcio antagonista, può aumentare fino al 70% la biodisponibilità della cefixima.

Con l'uso di antibiotici ad ampio spettro è stata segnalata colite pseudomembranosa, la cui diagnosi deve pertanto essere tenuta in considerazione nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo l'uso di antibiotici. In caso di colite pseudomembranosa l'uso di cefixima deve essere interrotto e devono essere adottate misure appropriate. L'uso di inibitori della peristalsi è controindicato.

Durante una terapia con cefixima a lungo termine e a dosi elevate devono essere monitorate la funzione renale, la funzione epatica e i valori delle cellule ematiche.

Come con qualsiasi terapia antibiotica a lungo termine, il paziente deve essere monitorato per un aumento della crescita di batteri o funghi non-sensibili.

Durante una terapia di associazione con preparazioni di cefixima e antibiotici aminoglicosidici, polimixina B, colistina o diuretici dell'ansa a dosi elevate (per esempio furosemide) la funzione renale deve essere monitorata con particolare cura, a causa della possibilità di un'ulteriore compromissione della funzione renale. Ciò vale in particolare per i pazienti con funzione renale già compromessa.

Avvertenza per i pazienti diabetici che assumono Cefixima Hexal AG granulato per sospensione orale: 5 ml di sospensione pronta all'uso di Cefixima Hexal AG granulato per sospensione orale contengono 2,5 g di saccarosio (equivalenti a 0,21 BE).

Il trattamento con cefixima deve essere evitato nei pazienti affetti da gravi disturbi gastrointestinali, poiché non può essere garantito un assorbimento adeguato (in questi casi si raccomanda una terapia parenterale con un antibiotico adatto).

Nota: le infezioni stafilococciche comprovate non devono essere trattate con cefixima, poiché gli stafilococchi sono resistenti.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, insufficienza di saccarosio-isomaltosio non devono prendere questo medicinale.

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

##### *Assunzione concomitante*

Le sostanze potenzialmente nefrotossiche (per esempio antibiotici aminoglicosidici, colistina, polimixina e viomicina) e i diuretici dall'azione energetica (per esempio acido etacrinico o furosemide) inducono un aumento del rischio di compromissione della funzione renale.

La nifedipina, un calcio antagonista, può aumentare fino al 70% la biodisponibilità della cefixima.

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

Sono stati segnalati casi isolati di pazienti che assumevano cefixima e anticoagulanti cumarinici in concomitanza con tempi di protrombina prolungati con e senza sanguinamento; in tali casi devono essere monitorati i parametri di coagulazione.

#### *Altre forme di interazione*

I test per i valori dello zucchero nelle urine che utilizzano metodi di riduzione potrebbero mostrare un falso positivo. Questo tuttavia non si verifica quando si utilizzano metodi enzimatici.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Sebbene gli studi sperimentali con la cefixima sugli animali non abbiano mostrato alcuna evidenza di azione teratogena, sulla base di considerazioni mediche generali si suggerisce di valutare in modo molto critico il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di cefixima durante i primi tre mesi di gravidanza.

La cefixima attraversa la placenta. Le concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale sono state da  $\frac{1}{6}$  a  $\frac{1}{2}$  delle concentrazioni nel siero materno. Non è stato possibile determinare alcuna concentrazione di cefixima nel latte materno; tuttavia, fino a quando non saranno disponibili ulteriori esperienze cliniche, la cefixima non deve essere somministrata alle madri che allattano, le quali per tutta la durata della terapia devono utilizzare un tiralatte a pompa ed eliminare il latte.

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

Cefixima esercita un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

*Molto comuni* ( $\geq 1/10$ )

*Comuni* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

*Rari* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

*Molto rari* ( $< 1/10.000$ ), non noti (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

#### **Infezioni ed infestazioni**

*Rari*: come per altri antibiotici, l'uso prolungato può provocare sovrainfezioni secondarie causate da batteri o funghi non sensibili.

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Rari*: eosinofilia

*Molto rari:* alterazioni del quadro ematico, per esempio leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e pancitopenia; queste manifestazioni si risolvono al termine della terapia. Compromissione della coagulazione sanguigna. Anemia emolitica.

### **Disturbi del sistema immunitario**

*Rari:* sebbene molto più raramente rispetto alla somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, in seguito all'assunzione orale di cefixima sono state osservate reazioni di ipersensibilità di ogni grado (fino allo shock anafilattico) (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Potrebbero manifestarsi gravi reazioni di ipersensibilità acuta in forma di: edema del viso, gonfiore della lingua, rigonfiamento della laringe interna con restringimento delle vie aeree, aumento del battito cardiaco, respiro corto (sofferenza respiratoria), diminuzione della pressione arteriosa, con conseguente shock potenzialmente fatale. Tutti questi eventi richiedono immediato trattamento medico.

*Molto rari:* reazioni tipo malattia del siero.

### **Patologie del sistema nervoso**

*Non comuni:* cefalea

*Rari:* capogiri

*Molto rari:* iperattività transitoria.

Come per altre cefalosporine, non può essere esclusa una maggiore tendenza ad attacchi convulsivi.

### **Patologie gastrointestinali**

*Comuni:* feci molli e diarrea

*Non comuni:* disturbi come mal di stomaco, difficoltà digestive, nausea, vomito

*Rari:* mancanza di appetito, flatulenza

*Molto rari:* casi di colite pseudomembranosa.

Sembra che tali effetti indesiderati tendano a verificarsi più frequentemente quando l'assunzione avviene in dose singola giornaliera.

### **Patologie epatobiliari**

*Non comuni:* aumento reversibile degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina) nel siero

*Molto rari:* epatite e ittero colestatico.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Non comuni:* eruzione cutanea (eritema, esantema)

*Rari:* prurito e infiammazione delle membrane mucose

*Molto rari:* eritema essudativo multiforme, sindrome di Lyell.

### **Patologie renali e urinarie**

*Rari:* è stato osservato un aumento transitorio delle concentrazioni di urea sierica.

*Molto rari:* aumento delle concentrazioni di creatinina sierica, nefrite interstiziale.

## 4.9 Sovradosaggio

### *Sintomi di intossicazione*

Non è nota un'intossicazione in senso stretto.

### *Trattamento dell'intossicazione*

Il trattamento avviene adottando misure sintomatiche. L'emodialisi o la dialisi peritoneale non eliminano quantità rilevanti di sostanza. Non esiste antidoto specifico noto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

#### Proprietà generali

Cefixima è una cefalosporina orale simile in struttura, spettro batterico e stabilità alle  $\beta$ -lattamasi, alle cefalosporine parenterali di terza generazione del tipo cefotaxima.

ATC classificazione

Codice ATC: J01 DD 08.

#### Meccanismo d'azione

Cefixima dimostra un'azione battericida contro i batteri sia Gram-positivi sia Gram-negativi e presenta un elevato livello di stabilità per molte  $\beta$ -lattamasi clinicamente rilevanti. Cefixima agisce attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica bloccando le proteine che legano la penicillina (PBPs). Lo spettro antibatterico della cefixima non è tuttavia ampio quanto quello delle cefalosporine parenterali di terza generazione. L'efficacia antibatterica della cefixima dipende principalmente dal periodo di tempo in cui il suo livello è sopra la concentrazione minima inibitoria (MIC).

#### Meccanismi di resistenza

- Inattivazione delle  $\beta$ -lattamasi: Cefixima Sandoz GmbH può essere idrolizzato da alcune  $\beta$ -lattamasi, soprattutto dalle  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL), per esempio *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o da  $\beta$ -lattamasi essenzialmente espresse di tipo AmpC, per esempio *Enterobacter cloacae*.

L'uso di cefixima per le infezioni causate da batteri con  $\beta$ -lattamasi inducibile di tipo AmpC e sensibilità *in vitro* nei confronti di cefixima potrebbe causare il rischio di selezione batterica mutante, che esprimono essenzialmente le  $\beta$ -lattamasi di tipo AmpC.

- Riduzione delle affinità per le PBP (proteine penicillino-leganti) nei confronti di cefixima: la resistenza acquisita del pneumococco o di altri ceppi di streptococco si basa sulla modifica delle PBP dopo mutazione.
- La riduzione della penetrazione di cefixima nella parete cellulare esterna dei batteri Gram-negativi provoca un blocco insufficiente delle PBP.
- Trasporto attivo di cefixima verso l'esterno della cellula attraverso le pompe di efflusso.

Esiste una resistenza crociata parziale o completa tra cefixima e altre cefalosporine e penicilline.

### ***Valori soglia***

Secondo la *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), i valori soglia della MIC clinici per la cefixima sono i seguenti:

*Enterobacteriaceae*: sensibile  $\leq 1,0$ , resistente  $> 1,0$

*Haemophilus influenzae*: sensibile  $\leq 0,12$ , resistente  $> 0,12$

*Moraxella catarrhalis*: sensibile  $\leq 0,5$ , resistente  $> 1,0$

*Neisseria gonorrhoeae*: sensibile  $\leq 0,12$ , resistente  $> 0,12$

I valori soglia di cefalosporina per le *Enterobacteriaceae* rileveranno la ridotta sensibilità mediata dalle  $\beta$ -lattamasi clinicamente più importanti nelle *Enterobacteriaceae*.

Occasionalmente saranno segnalati come sensibili alcuni ceppi produttori di ESBL. Ai fini del controllo delle infezioni, dell'epidemiologia e della sorveglianza, i laboratori potrebbero decidere di far ricorso a specifici test per lo screening e la conferma della produzione di ESBL.

### **Sensibilità**

La prevalenza di resistenza può variare sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale per le specie selezionate, pertanto è necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, particolarmente quando vengono trattate infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere al parere di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale per cui l'utilità dell'agente si rivela dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

### **Specie comunemente sensibili**

#### **Microrganismi aerobi Gram-positivi**

*Streptococcus pyogenes*

#### **Microrganismi aerobi Gram-negativi**

*Escherichia coli* \*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae* \*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Proteus mirabilis* \*

### **Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema**

#### **Microrganismi aerobi Gram-positivi**

*Streptococcus pneumoniae*

#### **Microrganismi aerobi Gram-negativi**

*Citrobacter freundii*<sup>o</sup>

*Enterobacter cloacae*<sup>o</sup>

*Morganella morganii*<sup>o</sup>

*Serratia marcescens*<sup>o^</sup>

### **Microrganismi intrinsecamente resistenti**



### **Microrganismi aerobi Gram-positivi**

*Enterococcus* spp.

*Staphylococcus* spp.

*Streptococcus pneumoniae* (intermedio delle penicilline e resistente)

### **Microrganismi aerobi Gram-negativi**

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Altri microorganismi**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma* spp.

\* I ceppi che producono beta-lattamasi a largo spettro, sono sempre resistenti.

° La maggior parte degli isolati mostrano intermedi sensibili

^ Al momento non sono disponibili dati sensibili. Comunque dai dati di letteratura standard/primaria così come dalle linee guida terapeutiche si presume la sensibilità.

### **Altre informazioni**

Gli isolati di *S. pneumoniae* sensibili alla penicillina possono essere considerati sensibili anche alla cefixima.

I ceppi di *Klebsiella* spp. e di *E. coli* che producono  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL – Extended Spectrum Beta-Lactamases) possono essere clinicamente resistenti alla terapia con cefalosporine nonostante l'apparente sensibilità *in vitro* e devono essere segnalati come resistenti. Per lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina e per gli stafilococchi coagulasi-negativi (MRS) tutte le cefalosporine potrebbero apparire attive *in vitro* senza essere tuttavia clinicamente efficaci e gli isolati devono pertanto essere segnalati come resistenti. Analogamente, anche per *Enterococcus* spp. le cefalosporine potrebbero apparire attive *in vitro* senza essere tuttavia clinicamente efficaci e gli isolati devono pertanto essere segnalati come resistenti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito a una somministrazione orale di 400 mg di cefixima, 3-4 ore dopo l'assunzione sono state riportate in media concentrazioni sieriche massime comprese tra 2,5 e 4,9  $\mu\text{g/ml}$ . In seguito a una somministrazione di 200 mg di cefixima in media le concentrazioni sieriche massime erano comprese tra 1,49 e 3,25  $\mu\text{g/ml}$ .

Nei bambini sotto i 12 anni una dose di 4 mg/kg di peso corporeo di cefixima provoca concentrazioni sieriche pari a 1,8  $\mu\text{g/ml}$ , mentre una dose di 8 mg/kg causa concentrazioni sieriche pari a 3,6  $\mu\text{g/ml}$ .

Il legame della cefixima con le proteine sieriche è pari a circa il 65%. L'emivita di eliminazione è di 2-4 ore e non dipende né dalla dose né dalla formulazione galenica.

Il liquido vescicolare ha mostrato concentrazioni di cefixima leggermente più elevate rispetto a quelle misurate nel siero (in media il 133% della concentrazione sierica equivalente). Con 6,7 ore, la concentrazione massima è stata raggiunta più tardi rispetto al siero.

Dopo una dose orale di 200-400 mg, il 10-20% della sostanza viene escreto inalterato nell'urina entro le 24 ore, una percentuale equivalente al 50-55% della quantità di sostanza riassorbita.

Una singola dose orale di 400 mg di cefixima ha provocato concentrazioni nelle urine che superano le MIC per i principali batteri nel corso delle 24 ore. Nella bile si rilevano concentrazioni elevate.

Le concentrazioni determinate nei tessuti e nei liquidi corporei elencati di seguito sono state: tonsille 5 ore dopo la somministrazione di 4 mg/kg di peso corporeo (in media destra\* 0,74 µg/g, in media sinistra 0,53 µg/g); tessuto polmonare 7,8 ore dopo la somministrazione di 200 mg in media 0,99 µg/g, 8 ore dopo la somministrazione di 400 mg 1,76 µg/g; otorrea da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di 100 mg due volte al giorno nell'arco di diversi giorni >1 µg/ml; membrane mucose dei seni nasali da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di 200 mg 1,2-1,4 µg/g; espettorato dopo la somministrazione di 100 mg da 0,02 a 0,05 µg/ml.

Non è emersa alcuna evidenza di metabolismo della cefixima.

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

La cefixima presenta scarsa tossicità acuta. In seguito a somministrazione parenterale sono stati raggiunti valori di DL-50 compresi tra 3,5 e 10 g/kg di peso corporeo; in seguito a somministrazione orale, dosi massime di 10 g/kg di peso corporeo sono state generalmente tollerate.

Le indagini sulla tossicità in seguito a somministrazione ripetuta hanno dimostrato effetti connessi alla sostanza nel sistema gastrointestinale e nei reni. Come altre cefalosporine, la cefixima deve essere classificata come potenzialmente nefrotossica.

In cani di tre settimane la somministrazione orale di 400 mg/kg di peso corporeo/die di cefixima per oltre 5 settimane ha provocato necrosi occasionale degli epitelii dei tubuli renali. In questo studio la dose non tossica è stata determinata in 100 mg/kg di peso corporeo/die, equivalente a circa quindici volte la dose terapeutica. Dopo 14 giorni di somministrazione per via endovenosa di 1 g/kg di peso corporeo/die di cefixima nei cani adulti sono stati osservati segni istologici di nefrotossicità (rigenerazione dei tubuli renali dopo precedente necrosi).

Nei ratti la somministrazione di 1 g/kg di peso corporeo/die per oltre un anno ha provocato nefropatia cronica, con aumento del peso renale e proteinuria. L'unica altra scoperta descritta è stata l'ampliamento dell'intestino cieco, tipico degli antibiotici.

Nei conigli cefixima ha esercitato un'azione tossica anche a dosi ridotte. Questo fenomeno era principalmente in relazione ai danni alla flora intestinale specie-specifica gram-positiva.

Per ratti e conigli, in seguito a una o poche applicazioni parenterali, è stata determinata una soglia di dose massima pari a circa 500 mg/kg di peso corporeo/die per quanto riguarda l'azione tossica sui tubuli renali prossimali. Con una dose efficace pari a 12 mg/kg di peso corporeo/die lo spettro terapeutico è risultato ampio.

Alcuni studi su tre specie animali (ratto, topo, coniglio) non hanno mostrato alcuna evidenza di proprietà teratogene. Nei ratti non è stata osservata alcuna influenza sullo sviluppo perinatale o postnatale o sulla fertilità.

La cefixima attraversa la placenta. Le concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale sono state da  $\frac{1}{6}$  a  $\frac{1}{2}$  delle concentrazioni nel siero materno. Non è stato possibile determinare alcuna concentrazione di cefixima nel latte materno.

Per quanto riguarda l'uso nelle donne durante la gravidanza e l'allattamento è disponibile solo un'esperienza limitata.

Diversi test di mutagenicità *in vitro* e *in vivo* si sono rivelati negativi. L'azione mutagena della cefixima negli esseri umani può pertanto essere esclusa con relativa certezza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio raffinato

Saccarosio in polvere

Gomma di xanthan

Aromatizzante alla fragola (malto destrina, saccarosio, aroma di fragola, silice, lecitina)

Sodio benzoato E211

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

*Granulato per sospensione orale*: 2 anni.

*Sospensione ricostituita*: 14 giorni.

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

*Granulato per sospensione orale*: non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare nel contenitore originale.

*Sospensione ricostituita*: non conservare a temperature superiori a 25°C.

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

Flaconi di vetro ambrato (tipo III) da 60 e 100 ml con tappo a vite (premi-e-gira) a prova di bambino in polietilene/polipropilene e con un misurino dosatore da 5 ml o una siringa da 10 ml con adattatore.

Il misurino con graduazioni a 1,25 ml, 2,5 ml e 5,0 ml è fatto di polipropilene. La siringa da 10 ml e l'adattatore sono fatti di polietilene e polipropilene.

#### *Dimensioni delle confezioni*

Flacone da 60 ml contenente 13,25 g di granulato per 25 ml di sospensione orale.

Flacone da 60 ml contenente 26,5 g di granulato per 50 ml di sospensione orale.

Flacone da 60 ml contenente 31,8 g di granulato per 60 ml di sospensione orale.

Flacone da 100 ml contenente 53,0 g di granulato per 100 ml di sospensione orale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna precauzione particolare.

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

HEXAL AG – Industriestrasse n.25 – 83607 Holzkirchen (Germania),  
rappresentante per l'Italia: HEXAL SpA – Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

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

Novembre 2009

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