

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFIXIMA DOC Generici 400 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di cefixima (equivalente a 447,68 mg di cefixima in forma triidrata).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film da bianche a biancastre, a forma di capsula, con bordi smussati, con inciso "E" e linea di frattura su un lato, e linea di frattura tra i numeri "8" e "7".

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEFIXIMA DOC Generici è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni quando sostenute da microrganismi sensibili (vedere paragrafi 4.4. e 5.1):

- esacerbazioni acute della bronchite cronica,
- polmoniti acquisite in comunità,
- infezioni delle basse vie urinarie,
- pielonefriti non complicate,
- uretriti gonococciche non complicate, cerviciti o proctiti.

CEFIXIMA DOC Generici può essere utilizzata anche per la cura di:

- otiti medie,
- sinusiti,
- faringiti,

quando l'agente patogeno è noto o si sospetti essere resistente agli altri agenti antibatterici di uso comune o l'insuccesso del trattamento con altri agenti antibatterici di uso comune può causare un rischio significativo.

Va tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Posologia

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni:

La posologia raccomandata negli adulti è 400 mg al giorno, assunti in dose singola o in due dosi da 200 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Per il trattamento di uretriti gonococciche non complicate, cerviciti o proctiti si raccomanda l'uso di una singola dose da 400 mg.

Bambini sotto i 12 anni o di peso inferiore a 50 kg:

Le compresse rivestite con film da 400 mg possono non essere la formulazione appropriata per la terapia di pazienti pediatriche di peso inferiore a 50 kg, è consigliabile l'impiego di altre formulazioni di cefixima.

La sicurezza e l'efficacia di CEFIXIMA DOC Generici non sono state stabilite in bambini sotto i 6 mesi.

Anziani:

I pazienti anziani possono assumere la stessa dose raccomandata per gli adulti. E' necessario verificare la funzionalità renale e aggiustare il dosaggio in caso di grave compromissione della funzionalità renale (vedere "Posologia in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale").

Posologia in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale:

CEFIXIMA DOC Generici può essere assunta in presenza di compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con valori della clearance della creatinina uguali o superiori a 20 ml/min, si può utilizzare la posologia normale. In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min si raccomanda di non superare la dose di 200 mg al giorno. La posologia nei pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale cronica o in emodialisi, deve seguire quanto raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.

Cefixima non è dializzabile né per emodialisi né per dialisi peritoneale.

Modo di somministrazione

l'assorbimento di cefixima non è modificato significativamente dalla presenza di cibo. CEFIXIMA DOC Generici può essere assunta con acqua prima, durante o dopo il pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla soia, ad altre cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedente, immediata e/o grave reazione di ipersensibilità alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cutanee gravi

In alcuni pazienti in trattamento con cefixima sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee come la necrolisi epidermica tossica, la sindrome di Stevens-Johnson, e l'eritema cutaneo da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Quando si verificano gravi reazioni avverse cutanee, deve essere interrotta la terapia con cefixima e devono essere instaurate opportune terapie e/o misure precauzionali.

Ipersensibilità

CEFIXIMA DOC Generici deve essere somministrata con cautela a pazienti che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità ad altri medicinali.

Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela ai soggetti sensibili alle penicilline, in quanto ci sono evidenze di allergicità crociata parziale tra le penicilline e le cefalosporine.

I pazienti hanno avuto reazioni gravi (inclusa l'anafilassi) ad entrambe le classi di farmaci.

Particolare cautela è indicata nei pazienti che abbiano avuto qualunque tipo di reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici dal momento che può verificarsi allergia crociata (per le controindicazioni legate a reazioni di ipersensibilità note, vedere il paragrafo 4.3).

Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità o anafilattica dopo somministrazione di cefixima, l'uso di cefixima deve essere interrotto immediatamente e si devono prendere appropriate misure d'emergenza.

Anemia

In seguito al trattamento con medicinali appartenenti alla classe delle cefalosporine sono stati descritti casi di anemia emolitica indotta da farmaco, compresi casi gravi con esito fatale. Sono stati anche

riportati episodi ricorrenti di anemia emolitica dopo somministrazione di cefalosporine in pazienti con precedenti di anemia emolitica associata a cefalosporine (compresa cefixima).

Insufficienza renale

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

La funzionalità renale deve essere tenuta sotto controllo in corso di terapia combinata di preparazioni di cefixima con antibiotici aminoglicosidici, polimixina B, colistina o diuretici dell'ansa a dosi elevate (es. furosemide) a causa della probabilità di compromissione aggiuntiva della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5). Questo si applica in particolare ai pazienti con funzionalità renale già ridotta.

Come con altre cefalosporine, cefixima può causare insufficienza renale acuta, inclusa nefrite tubulointerstiziale quale condizione patologica sottostante. Se si manifesta insufficienza renale acuta, il trattamento con cefixima deve essere interrotto e deve essere istituita una terapia e/o misure di supporto appropriate.

Alterazioni della flora batterica intestinale

Il trattamento con cefixima alla dose raccomandata (400 mg) può alterare significativamente la normale flora del colon e portare ad una crescita eccessiva di clostridi. Studi indicano che la tossina prodotta dal *Clostridium difficile* è la principale causa della diarrea associata agli antibiotici.

Nei pazienti che manifestano diarrea grave durante o dopo l'uso di cefixima, bisogna considerare il rischio di una colite pseudo-membranosa pericolosa per la vita. L'uso di cefixima deve essere interrotto e si deve procedere ad un trattamento appropriato. L'uso di preparati che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato di cefixima può provocare la sovracrescita di organismi non sensibili.

Effetto sugli esami diagnostici

Si può verificare un falso positivo nella determinazione del glucosio nelle urine con le soluzioni di Benedict o di Fehling o con le compresse di rame solfato, ma non con test basati sulla reazione enzimatica della glucosio-ossidasi.

E' stato riportato un falso positivo al test di Coombs durante il trattamento con antibiotici cefalosporinici, perciò si deve tener presente che una positività al test di Coombs può essere dovuta al farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di sostanze potenzialmente nefrotossiche (come antibiotici aminoglicosidici, colistina, polimixina e viomicina) e di diuretici potenti (es. acido etacrinico o furosemide) induce un aumento del rischio di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Come con altre cefalosporine, è stato riportato un aumento del tempo di protrombina in alcuni pazienti. E' pertanto necessario usare cautela nei pazienti in terapia anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non c'è sufficiente esperienza nell'uso umano di cefixima. Cefixima raggiunge l'embrione/feto attraverso la placenta. I dati su animali non mostrano effetti indesiderati sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, cefixima deve essere usata in gravidanza solo dopo attenta valutazione da parte del medico curante del rapporto rischio/beneficio, specialmente nel primo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non è stato dimostrato il passaggio di cefixima nel latte materno. Tuttavia, come misura precauzionale, va valutato se interrompere l'allattamento o evitare l'assunzione di cefixima.

Fertilità

Gli studi sulla riproduzione effettuati su topi e ratti non hanno mostrato effetti negativi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

CEFIXIMA DOC Generici non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati qui sotto per Sistema organo classe e frequenza. La frequenza è definita come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Sistema organo classe	Reazione avversa al farmaco	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Superinfezioni batteriche, superinfezioni fungine	Rara
	Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
	Vaginite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Rara
	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto rara
	Neutropenia, granulocitopenia, trombocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rara
	Shock anafilattico, malattia da siero	Molto rara
	Febbre da farmaco, artralgia	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Rara
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Non

		comune
	Vertigine	Rara
	Iperattività psicomotoria	Molto rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Prurito genitale, vaginite	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale, nausea, vomito	Non comune
	Flatulenza	Rara
	Dispepsia	Non nota
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non comune
	Edema angioneurotico, prurito	Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica	Molto rara
	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme, orticaria	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale	Molto rara
	Insufficienza renale acuta inclusa nefrite tubulointerstiziale come condizione patologica sottostante	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose, piressia	Rara
	Edema del viso	Non nota
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Rara
	Aumento della creatinina ematica	Molto rara
	Aumento della bilirubina ematica	Non nota

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio di cefixima.

Le reazioni avverse osservate a dosi sino a 2 grammi al giorno, nei volontari sani, non differiscono dal profilo osservato nei pazienti trattati con dosi terapeutiche raccomandate. In caso di sovradosaggio, sarebbe consigliabile prendere in esame l'eventualità di un lavaggio gastrico. Non esiste un antidoto specifico.

La cefixima non viene eliminata dal circolo in quantità significativa mediante dialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: cefalosporine di terza generazione.

ATC: J01DD08.

Meccanismo d'azione

L'attività battericida della cefixima è dovuta al legame e all'inibizione dell'azione degli enzimi di sintesi della parete cellulare batterica, proteine che si legano alla penicillina (PBP 3, 1a e 1b) con conseguente interruzione della biosintesi della cellula batterica, che porta a lisi e morte cellulare.

Relazione PK/PD

Il tempo durante il quale la concentrazione plasmatica di cefixima supera la MIC dell'organismo infettivo è il migliore indicatore di efficacia negli studi PK/PD.

Meccanismi della resistenza

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

- Idrolisi da parte delle beta-lattamasi. La cefixima può essere efficientemente idrolizzata da alcune beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBLs) e dall'enzima codificato nei cromosomi (AmpC) che può essere indotto o stabilmente derepresso in alcune specie batteriche aerobiche Gram-negative.
- Ridotta affinità per la cefixima da parte delle proteine leganti la penicillina.
- Impermeabilità della membrana esterna, che riduce l'accesso della cefixima alle proteine leganti la penicillina negli organismi Gram-negativi.
- Pompe che espellono i farmaci.

Breakpoints

I breakpoints clinici delle minime concentrazioni inibenti (MIC) stabiliti dalla EUCAST (maggio 2009) per cefixima sono:

- *H.influenzae*¹: sensibile ≤ 0,12 mg/L, resistente > 0,12 mg/L.
- *M.catarrhalis*¹: sensibile ≤ 0,5 mg/L, resistente > 1,0 mg/L.
- *Neisseria gonorrhoeae*²: sensibile ≤ 0,12 mg/L, resistente > 0,12 mg/L.
- *Enterobacteriaceae*³: sensibile ≤ 1,0 mg/L, resistente > 1,0 mg/L (solo per infezioni non complicate delle vie urinarie).
- Breakpoints non correlati alle specie: dati insufficienti.

¹Specie con valori di MIC superiori al breakpoint sensibile sono molto rare o non ancora riportate. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su isolati di questo tipo devono essere ripetuti e, se i risultati vengono confermati, gli isolati devono essere inviati ad un laboratorio di riferimento. Finché

permane evidenza di risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore all'attuale breakpoint per la resistenza, questi devono essere considerate resistenti.

²*Neisseria gonorrhoeae* senza meccanismi di resistenza alla cefixima hanno MICs $\leq 0,06$ mg/L e possono essere trattate con i dosaggi standard attuali. Le implicazioni di una posologia alternativa e dati recenti riferiti alla MIC efficace sono all'esame.

³I breakpoints per le Enterobacteriaceae evidenzieranno tutti i meccanismi di resistenza di importanza clinica (inclusi ESBL, AmpC mediata da plasmidi). Alcune specie produttrici di beta-lattamasi sono suscettibili o intermedie per cefalosporine di 3^a o 4^a generazione con questi breakpoints e come tali devono essere considerate, cioè la presenza o l'assenza di un ESBL di per sé non influenza la categorizzazione della sensibilità. In molte aree, la rilevazione e la caratterizzazione di ESBL è raccomandata o obbligatoria allo scopo di controllare le infezioni.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile un'informazione locale sulla resistenza, soprattutto nel caso di infezioni gravi. Se necessario, deve essere richiesto il parere di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza sia tale da rendere opinabile l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione.

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

+ Cefixima ha scarsa attività nei confronti degli stafilococchi (indipendentemente dalla sensibilità alla meticillina).

§ Sensibilità naturale intermedia.

% Specie che producono beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) sono sempre resistenti.

& Percentuale di resistenza <10% in isolati di pazienti di sesso femminile con cistite non complicate, altrimenti $\geq 10\%$.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di cefixima è nel range 22-54%. L'assorbimento non è significativamente modificato dalla presenza di cibo. Cefixima può pertanto essere somministrata indipendentemente dai pasti.

Da studi in vitro, concentrazioni sieriche o urinarie di 1 mcg/mL o superiori sono state considerate adeguate con la maggior parte degli agenti patogeni sui quali cefixima è attiva. Tipicamente, il picco dei livelli sierici che segue la somministrazione della dose raccomandata in adulti o pazienti pediatrici è tra 1,5 e 3 mcg/mL. Per dosi multiple c'è scarso o nessun accumulo di cefixima.

La farmacocinetica di cefixima negli anziani sani (età > 64 anni) è stata comparata con quella nei volontari giovani (11-35) dopo somministrazione di dosi di 400 mg al giorno per 5 giorni. I valori medi di C_{max} e AUC sono stati leggermente maggiori negli anziani. Agli anziani può essere somministrata la stessa dose che si somministra al resto della popolazione.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è ben caratterizzato negli esseri umani e negli animali; la cefixima è quasi esclusivamente legata alla frazione albuminica, con una frazione libera media intorno al 30%. Il legame di cefixima alle proteine è dipendente dalla concentrazione nel siero umano solo a concentrazioni molto elevate, non riscontrabili nella pratica clinica.

Biotrasformazione

Non sono stati isolati metaboliti della cefixima nel siero o nelle urine umani.

Eliminazione

Cefixima è eliminata per il 50% in forma immodificata nelle urine. La filtrazione glomerulare è considerata il principale meccanismo. L'emivita plasmatica di eliminazione è circa 3 o 4 ore ma può prolungarsi significativamente fino a 6,4 ore in soggetti con clearance della creatinina tra 20-40 mL/min e fino a 11,5 ore in soggetti con clearance della creatinina <5 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Il trasferimento di cefixima ¹⁴C-marcata da ratti in allattamento alla prole attraverso il latte è stato quantitativamente modesto (approssimativamente 1,5% del contenuto in cefixima del corpo materno è passato al cucciolo). Non sono disponibili dati relativi alla secrezione di cefixima nel latte materno umano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità cronica non hanno fornito risultati che suggeriscano che possano verificarsi nell'essere umano effetti indesiderati finora sconosciuti.

Inoltre, studi *in vivo* e *in vitro* non hanno fornito indicazioni di potenziale effetto mutageno. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine. Studi sulla riproduzione sono stati condotti in ratti e topi a dosi 400 volte superiori a quelle somministrate all'essere umano e non hanno mostrato effetti negativi sulla fertilità né sullo sviluppo fetale legati a cefixima. Nei conigli, a dosi fino a 4 volte maggiori di quelle somministrate all'essere umano, non si è evidenziato effetto teratogeno; è stata riscontrata un'alta incidenza di aborto e morte della madre, conseguenza attesa della nota sensibilità dei conigli ai cambiamenti indotti dagli antibiotici sulla microflora intestinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Calcio idrogeno fosfato, anidro
Amido pregelatinizzato
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Titanio diossido
Talco
Lecitina di soia
Gomma xantano

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CEFIXIMA DOC Generici è disponibile in blister PVC-PA-Alluminio-PVC/Alluminio, contenenti 5 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

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

AIC 042117010 - 400 mg compresse rivestite con film – 5 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2012.

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO