

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUPRAX 400 mg compresse rivestite

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SUPRAX 400 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita da 400 mg contiene:

Principio attivo: cefixima 400 mg

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

Un flacone di granulato al 2% per sospensione orale da 100 ml contiene:

Principio attivo: cefixima 2 g

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili

Ogni compressa dispersibile da 400 mg contiene:

Principio attivo: cefixima 400 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

Granulato per sospensione orale

Compresse dispersibili: La linea di divisione presente in Suprax compresse dispersibili serve solamente per agevolarne la rottura al fine di facilitare la dispersione e non divide la compressa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

SUPRAX è indicato nel trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi sensibili alla cefixima ed in particolare:

- infezioni delle alte vie respiratorie (faringite, tonsillite);
- infezioni otorinolaringoiatriche (otite media, ecc.);
- infezioni delle basse vie respiratorie (polmonite, bronchite);
- infezioni del rene e delle vie urinarie.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Negli adulti, la posologia raccomandata è in unica somministrazione giornaliera (una compressa al giorno di SUPRAX 400 mg compresse rivestite o di SUPRAX 400 mg compresse dispersibili). La compressa rivestita di SUPRAX 400 mg deve essere deglutita intera.

Aggiungere la compressa dispersibile di SUPRAX 400 mg a un bicchiere d'acqua e mescolare bene fino al completo scioglimento. Dopodiché, bere subito. La linea di divisione presente in Suprax compresse dispersibili serve solamente per agevolarne la rottura al fine di facilitare la dispersione e non divide la compressa in due dosi uguali.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, la dose consigliata di cefixima in sospensione al 2% è di 8 mg/kg/die in unica somministrazione, ovvero in funzione del peso (vedi schema seguente):

PESO (KG)	DOSE GIORNALIERA (MG)	DOSE GIORNALIERA (ML)
10	80	4
12,5	100	5
15	120	6
17,5	140	7
20	160	8
22,5	180	9
25	200	10
27,5	220	11
30	240	12

Modo di somministrazione

SUPRAX può essere assunto indifferentemente sia in prossimità che lontano dai pasti.

In base ai dati clinici sperimentali, 7 giorni di terapia con SUPRAX possono essere sufficienti a curare la maggior parte delle infezioni. Tuttavia nei casi più gravi SUPRAX può essere utilizzato anche per 14 giorni.

Alla confezione di SUPRAX 100 mg/5ml granulato sono annessi un misurino ed una siringa tarati che consentono un preciso dosaggio del farmaco sia nei bambini più grandi che in quelli più piccoli.

Schemi posologici particolari

Nei pazienti con valori della clearance della creatinina <20 ml/min, in dialisi peritoneale ambulatoriale od in emodialisi, la posologia massima consigliata è di 200 mg una volta al giorno. In genere, non sono richiesti schemi posologici particolari nei soggetti con clearance della creatinina >20 ml/min, negli anziani e nei soggetti con insufficienza epatica.

Per le istruzioni per l'apertura del flacone e la preparazione della sospensione vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il medicinale è inoltre controindicato nei soggetti con ipersensibilità alle penicilline ed alle cefalosporine (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni avverse 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

Prima di iniziare il trattamento con SUPRAX bisogna raccogliere un'anamnesi accurata onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di cefalosporine, penicilline o altri farmaci.

SUPRAX va impiegato con cautela nei soggetti allergici alle penicilline. Sia in vivo (nell'uomo) che in vitro è stata accertata allergicità crociata parziale tra penicillina e cefalosporine e, per quanto rari, sono stati segnalati casi di pazienti che hanno presentato reazioni di tipo anafilattico, specie dopo somministrazione parenterale.

Gli antibiotici vanno somministrati con cautela a tutti quei pazienti che abbiano in precedenza manifestato fenomeni di allergia, soprattutto nei confronti dei farmaci. L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento.

Alterazioni della flora batterica intestinale

L'uso prolungato di antibiotici può provocare lo sviluppo di germi non sensibili ed in particolare una alterazione della normale flora del colon con possibile selezione di clostridi responsabili di colite pseudomembranosa. Casi lievi di colite pseudomembranosa possono regredire con l'interruzione del trattamento. Se la colite non regredisce con l'adozione di queste misure, bisogna somministrare vancomicina per os che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa.

Nelle forme di media o grave entità il trattamento sarà integrato dalla somministrazione di soluzioni elettrolitiche e proteine.

L'uso contemporaneo di farmaci che riducono la peristalsi deve essere assolutamente evitato.

Gli antibiotici ad ampio spettro devono essere somministrati con cautela in pazienti con storia di malattie gastrointestinali, particolarmente coliti.

Esami di laboratorio

Con l'uso di SUPRAX sono state occasionalmente rilevate variazioni, peraltro lievi e reversibili, dei parametri legati alla funzionalità epatica, renale e della crasi ematica (trombocitopenia, leucopenia, ed eosinofilia).

Insufficienza renale acuta

Come con altre cefalosporine, cefixima può causare insufficienza renale acuta compresa la nefrite tubulo-interstiziale come condizione patologica sottostante. Se si dovesse manifestare insufficienza renale acuta, cefixima deve essere sospesa e devono essere intraprese appropriate misure e/o terapie.

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale grave, in emodialisi o in dialisi peritoneale la posologia di SUPRAX deve essere opportunamente ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni in pazienti con Compromissione renale

Molte cefalosporine sono state coinvolte nello sviluppo di convulsioni, in particolare nei pazienti con compromissione renale, quando il dosaggio non è stato ridotto. Quando si verificano convulsioni, la somministrazione di cefixima deve essere interrotta e devono essere adottati un trattamento e/o misure appropriati.

Resistenza antimicrobica

Il trattamento con cefixima può aumentare il rischio di sviluppare resistenza batterica con o senza superinfezione clinica apparente.

Superinfezione:

Come altri antibiotici, l'uso prolungato può causare occasionalmente la crescita eccessiva di organismi non suscettibili. Se si verifica superinfezione, deve essere istituita una terapia appropriata.

Anemia

In seguito al trattamento con farmaci appartenenti alla classe delle cefalosporine sono stati descritti casi di anemia emolitica, compresi casi gravi con esito fatale. Sono stati anche riportati episodi ricorrenti di anemia emolitica dopo somministrazione di cefalosporine in pazienti che avevano precedentemente sviluppato anemia emolitica in seguito ad una prima somministrazione con cefalosporine (compresa cefixima).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di cefixima nel bambino con peso inferiore a 10 Kg non è stata stabilita.

Suprax 400 mg compresse dispersibili contiene coloranti azoici (E110) che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti cumarinici

Cefixima deve essere somministrata con cautela nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, ad esempio warfarin. Dal momento che cefixima può aumentare gli effetti degli anticoagulanti, può verificarsi un innalzamento del tempo di protrombina con o senza sanguinamento.

Altre forme di interazione

La somministrazione delle cefalosporine, come cefixima, può interferire con i risultati di alcune prove di laboratorio, causando false positività della glicosuria con i metodi Benedict, Fehling e "Clinitest" (ma non con i metodi enzimatici). Si raccomanda di utilizzare test del glucosio basati su reazioni enzimatiche di glucosio ossidasi. Sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine positività del test di Coombs (talora false).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

In particolare, benché non sia stata dimostrata alcuna azione embriotossica, la somministrazione di SUPRAX va evitata, in via cautelativa, nei primi tre mesi di gravidanza.

Allattamento

Non si hanno dati sul passaggio del farmaco nel latte materno.

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

Il medicinale non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con le cefalosporine effetti indesiderati sono essenzialmente limitati a disturbi gastrointestinali e, occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità.

La possibilità di comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, febbre da fieno, orticaria ed asma di natura allergica.

In corso di terapia con cefixima sono state raramente segnalate le seguenti reazioni:

- *Infezioni ed infestazioni*: resistenza dei patogeni, colite pseudomembranosa.
- *Patologie del sistema emolinfopoietico*: neutropenia transitoria, granulocitopenia, trombocitopenia ed eosinofilia. Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine.
- *Disturbi del sistema immunitario*: reazioni simili alla malattia da siero, anafilassi, artralgia e febbre da farmaci.
- *Patologie del sistema nervoso*: cefalea, vertigini.
- *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*: dispnea.
- *Patologie gastrointestinali*: glossite, nausea, vomito, pirosi gastrica, dolori addominali, diarrea e dispepsia. Il passaggio alla somministrazione biquotidiana (200 mg due volte al giorno) può ovviare al problema della diarrea. Il manifestarsi di diarree gravi e prolungate è stato messo in relazione con l'impiego di diverse classi di antibiotici. Nel caso che l'indagine colonscopica ne confermi la diagnosi, l'antibiotico in uso deve essere sospeso immediatamente e si deve instaurare trattamento con vancomicina per os. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati.
- *Patologie epatobiliari*: ittero.
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*: orticaria, esantema della cute, prurito, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema cutaneo da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).
- *Patologie renali e urinarie*: insufficienza renale acuta, compresa la nefrite tubulo-interstiziale come condizione patologica sottostante.
- *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*: febbre, edema facciale.
- *Esami diagnostici*: aumento transitorio dei livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST), della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale, aumento transitorio dell'azoto ureico e delle concentrazioni sieriche della creatinina.

Altre reazioni segnalate sono state: anoressia, vaginite da Candida.

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/comesegnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico. Sono raccomandate misure di supporto generali.

Cefixima non viene eliminata dal circolo in quantità significativa mediante dialisi.

Sino a 2 grammi al giorno, nei volontari sani, il farmaco ha presentato lo stesso profilo di tollerabilità osservato nei pazienti trattati con i dosaggi terapeutici raccomandati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico, appartenente alla classe delle cefalosporine. Codice ATC: J01DD08

Meccanismo d'azione:

Il SUPRAX è una nuova cefalosporina per uso orale caratterizzata da una attività battericida ad ampio spettro e da una elevata resistenza all'attività idrolitica delle beta-lattamasi.

L'attività battericida della cefixima è dovuta all'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica. Essa risulta attiva in vitro nei confronti di un'ampia gamma di germi patogeni Gram-positivi e Gram-negativi clinicamente significativi. La cefixima risulta particolarmente attiva nei confronti dei seguenti generi: Streptococcus (esclusi gli enterococchi), Haemophilus, Branhamella, Neisseria, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pasteurella, Providencia, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Serratia. Risultano invece per lo più resistenti alla cefixima: Pseudomonas sp., Staphilococcus sp., Listeria monocytogenes, Bacteroides fragilis e Clostridium sp.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo una singola somministrazione orale di 200 mg la concentrazione massima di cefixima nel siero risulta pari a 3 µg/ml e tale livello è ottenuto entro 3 o 4 ore.

Dopo una singola somministrazione orale di 400 mg la concentrazione massima nel siero risulta più elevata (da 3,5 a 4 µg/ml), anche se non sussiste una proporzionalità diretta con la dose assunta.

Dopo la somministrazione ripetuta di 400 mg/die per os (una o due somministrazioni al giorno) per 15 giorni, i livelli sierici e la biodisponibilità non sono modificati, ciò a testimonianza dell'assenza di accumulo del farmaco nell'organismo.

Dopo la somministrazione di 8 mg/kg di cefixima in sospensione, in pazienti in età pediatrica, si ottengono concentrazioni sieriche simili a quelle raggiunte nell'adulto dopo una dose di 400 mg. La biodisponibilità assoluta della cefixima è pari a circa il 50% e non è modificata dal pasto. In questo caso, il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione è ritardato di circa 1 ora.

Il volume apparente di distribuzione è di 17 litri.

Nell'animale la distribuzione della cefixima nella maggior parte dei tessuti (ad esclusione del cervello) risulta in concentrazioni tissutali più elevate rispetto alla M.I.C. dei ceppi sensibili (0,20 µg/ml).

La cinetica di eliminazione della cefixima è caratterizzata da una emivita compresa fra le 3 e 4 ore.

Il farmaco è eliminato immodificato per via renale (dal 16 al 25%). L'eliminazione extra-renale avviene principalmente per via biliare. Non sono stati evidenziati metaboliti sierici o urinari nell'uomo o nell'animale.

I parametri farmacocinetici sono leggermente modificati nella popolazione anziana. Il leggero incremento nelle concentrazioni sieriche, la biodisponibilità e la quantità del farmaco escreto (dal 15 al 25%) non impongono modificazioni della dose giornaliera in questa particolare popolazione.

Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <20 ml/min) l'aumento dell'eliminazione plasmatica, dell'emivita e delle concentrazioni sieriche di picco rendono necessaria una riduzione di dosaggio da 400 a 200 mg/die.

In caso di insufficienza epatica, l'eliminazione è rallentata ($t_{1/2} = 6,4$ h), ma non è necessario modificare la dose giornaliera.

Il legame con le proteine è circa del 70%, principalmente con l'albumina ed indipendente dalla concentrazione (a livelli di dose terapeutica).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazione orale i valori delle DL₅₀ sono risultati superiori a 10 g/kg nel topo, ratto e coniglio. Dopo somministrazione ev, ip, sc, i valori della DL₅₀ sono risultati superiori rispettivamente a 3, 7 e 10 g/kg nel topo e a 5, 8, 10 g/kg nel ratto.

La cefixima si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SUPRAX 400 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, calcio fosfato dibasico biidrato, magnesio stearato.

Rivestimento: idrossipropilmetilcellulosa, sodio laurilsolfato, titanio biossido (E171), paraffina liquida.

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

Un flacone di granulato al 2% per sospensione orale da 100 ml contiene: saccarosio, gomma xanthan, sodio benzoato, aroma di fragola.

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili

Una compressa divisibile contiene:

cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, povidone, aroma di fragola FA 15757, aroma di fragola PV 4284, magnesio stearato, saccarina calcica, colorante arancio-giallo (E110)

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

SUPRAX 400 mg compresse rivestite

36 mesi a confezionamento integro.

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

24 mesi a confezionamento integro.

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili

24 mesi a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

La sospensione dopo ricostituzione si deve conservare a temperatura non superiore a 25 °C.

La sospensione una volta ricostituita deve essere utilizzata entro 14 giorni.

Non conservare in frigorifero.

SUPRAX 400 mg compresse rivestite:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SUPRAX 400 mg compresse rivestite:

5 compresse da 400 mg in blister di alluminio-PVDC-PVC;

SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

100 ml (100 mg/5 ml) in flacone di vetro ambrato + Misurino dosatore + Siringa-dosatore.

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili:

7 compresse divisibili da 400 mg in blister di alluminio-PVDC-PVC;

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili:

5 compresse divisibili da 400 mg in blister di alluminio-PVDC-PVC;

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Istruzioni per l'apertura del flacone

Il flacone è dotato di un tappo con chiusura di sicurezza "child-proof". Per aprire il flacone è necessario premere con forza il tappo e ruotare contemporaneamente in senso antiorario.

Istruzioni per la preparazione della sospensione

Aggiungere al granulato contenuto nel flacone acqua fino al punto indicato dalla freccia.

Dopo l'aggiunta di acqua, agitare bene fino a completa dispersione della polvere.

Attendere qualche minuto; qualora si evidenziasse un livello di sospensione inferiore a quello indicato dalla freccia aggiungere ancora acqua per riportare il livello fino a quello indicato dalla freccia.

Agitare nuovamente energicamente.

La sospensione così preparata può essere conservata fino a 14 giorni durante i quali mantiene invariata la propria attività.

Agitare bene prima dell'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma S.p.A.

Via del Bosco Rinnovato, 6 – U7

20090 Assago (Milano)

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

027127036 – SUPRAX 400 mg compresse rivestite - 5 Compresse

027127101 – SUPRAX 100 mg/5ml granulato per sospensione orale

027127087 – SUPRAX 400 mg compresse dispersibili - 5 Compresse

027127075 - SUPRAX 400 mg compresse dispersibili - 7 Compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione:

SUPRAX 400 mg compresse rivestite: 28/03/92.

SUPRAX 100 mg/5 ml granulato per sospensione orale: 19/6/00.

SUPRAX 400 mg compresse dispersibili: 5 e 7 compresse: 25/10/01.

Rinnovo dell'autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco