

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFIXIMA EG 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione ricostituita contiene 100 mg di cefixima (anidra) corrispondente a 111,917 mg di cefixima triidrato.

Eccipiente con effetto noto:

La sospensione contiene 2,43 g di saccarosio e 3,13 mg di sodio benzoato (E211) ogni 5 ml.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore variabile da bianco sporco a giallo paglierino con caratteristico odore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Cefixima è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni quando sostenute da organismi sensibili (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1):

Otite media acuta (OMA)
Faringite acuta di tipo batterico
Cistite acuta non complicata
Gonorrea acuta non complicata

L'uso di cefixima deve essere riservato al trattamento di infezioni il cui agente eziologico si sa o si sospetta sia resistente ad altri agenti antibatterici comunemente usati.

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo di agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni di età)

La dose raccomandata per gli adulti è pari a 400 mg al giorno, assunta come dose singola oppure in due somministrazioni suddivise.

- 400 mg (1-2 dosi) per 7 fino a 10 giorni per l'otite media acuta (OMA) e la faringite acuta di tipo batterico
- 400 mg (1-2 dosi) 1-3 giorni per la cistite acuta non complicata di tipo batterico in pazienti femmine
- 400 mg (1 dose) 1 giorno per la gonorrea non complicata.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono assumere lo stesso dosaggio consigliato per gli adulti. È necessario valutare la funzione renale e adattare il dosaggio in caso di grave compromissione dei reni (vedere sopra e paragrafo 4.4).

Bambini di età compresa fra 6 mesi e 11 anni

La dose raccomandata di Cefixima sospensione orale è pari a 8 mg/kg/die in dose singola o in due dosi suddivise in base al peso corporeo (consultare la tabella seguente per avere indicazioni generali).

Le raccomandazioni di dosaggio sono elencate nella tabella sotto.

Peso corporeo [kg]	Dose giornaliera di cefixima (mg)	Dose giornaliera (ml) in base alla siringa graduata (la dose può essere somministrata come dose singola o in due somministrazioni suddivise)
10,0	80	4 ml o 2 x 2 ml
12,5	100	5 ml o 2 x 2,5 ml
15	120	6 ml o 2 x 3 ml
17,5	140	7 ml o 2 x 3,5 ml
20,0	160	8 ml o 2 x 4 ml
22,5	180	9 ml o 2 x 4,5 ml
25,0	200	10 ml o 2 x 5 ml
27,5	220	11 ml o 2 x 5,5 ml
30,0	240	12 ml o 2 x 6 ml
37,5	300	15 ml o 2 x 7,5 ml
> 37,5 (e pazienti di 12 anni e maggiori)	400	20 ml o 2 x 10 ml

Per il dosaggio esatto la confezione è disponibile con siringa dosatrice da 10 ml segnata ogni 0,25 ml. 1 ml di Cefixima EG sospensione orale è pari a 20 milligrammi (mg) di cefixima
5 ml di Cefixima EG sospensione orale sono pari a 100 milligrammi (mg) di cefixima.

Bambini con meno di 6 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di cefixima nei bambini con meno di 6 mesi di età non sono state stabilite.

Insufficienza renale

È possibile la somministrazione di cefixima in pazienti adulti con funzione renale compromessa. Nei soggetti adulti con clearance della creatinina di 20 ml/min o superiore è possibile il trattamento nell'ambito di un normale schema posologico. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min non dovrebbe essere superata la dose totale giornaliera di 200 mg. La dose e lo schema posologico in pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale o in emodialisi sono gli stessi previsti per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti circa l'impiego di cefixima nei bambini < 12 anni di età con insufficienza renale: si sconsiglia l'impiego di cefixima in questi pazienti.

Durata del trattamento

La durata usuale del trattamento è 7 giorni. Se necessario, il trattamento può essere continuato fino ad un massimo di 14 giorni.

Cefixima può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Istruzioni per la preparazione della sospensione

Vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre cefalosporine o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Precedenti di gravi e/o acute reazioni di ipersensibilità alla penicillina o ad altri antibiotici beta-lattamici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravi reazioni avverse cutanee: 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 terapie e/o misure appropriate.

Si raccomanda cautela nella somministrazione di cefixima a pazienti che abbiano mostrato ipersensibilità nei confronti di altri farmaci. Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela a pazienti sensibili alla penicillina, in quanto vi sono prove di una parziale allergenicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Alcuni pazienti hanno avuto reazioni allergiche gravi (anafilassi inclusa) ad ambedue le classi di farmaci. È richiesta particolare cautela in pazienti che hanno manifestato reazioni allergiche alla penicillina o ad altri antibiotici beta-lattamici data la possibilità di reazioni incrociate (vedere paragrafo 4.3 per le controindicazioni dovute a note reazioni di ipersensibilità).

Se in corso di trattamento con cefixima si verificano gravi reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, il trattamento con cefixima deve essere interrotto immediatamente e devono essere adottate le opportune misure di emergenza.

Sono stati osservati con cefixima tassi di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (> 20%) in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae*.

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

Insufficienza renale

Cefixima deve essere usata con prudenza in pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non sono disponibili dati sufficienti circa l'impiego di cefixima nei bambini < 12 anni di età con insufficienza renale: si sconsiglia l'impiego di cefixima in questi pazienti.

L'uso prolungato di cefixima può portare alla proliferazione di organismi resistenti.

Il trattamento con gli antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e può portare a una crescita eccessiva di *Clostridia*. Gli studi indicano che la causa primaria della diarrea associata ad antibiotici è una tossina prodotta da *Clostridium difficile*. La colite pseudomembranosa è associata con l'uso di antibiotici ad ampio spettro (inclusi macrolidi, penicilline semisintetiche, lincosamidi e cefalosporine, tra cui cefixima); è pertanto importante che essa venga tenuta presente nella diagnosi delle diarree che si sviluppano nel corso della somministrazione di antibiotici.

Nei pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo l'uso di cefixima, dovrebbe essere preso in considerazione il rischio di colite pseudo-membranosa pericolosa per la vita. Si deve sospendere l'uso di cefixima e si devono adottare misure appropriate. Devono essere escluse altre cause di colite. I prodotti che inibiscono la peristalsi intestinale sono controindicati.

Eccipienti

Questo medicinale contiene saccarosio. 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.

La sospensione contiene 2.43 g di saccarosio ogni 5 ml. Questo deve essere considerato in pazienti con diabete mellito.

Questo medicinale contiene 3,13 mg di sodio benzoato per 5 ml.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si può avere una reazione falsamente positiva al glucosio nelle urine con le soluzioni di Benedict o Fehling o con le pastiglie di controllo a base di solfato di rame, ma non con i test basati sulle reazioni enzimatiche della glucosio-ossidasi.

Durante il trattamento con cefalosporine è stata segnalata una falsa positività di un test di Coombs diretto; va pertanto riconosciuto che un test di Coombs positivo potrebbe essere dovuto al farmaco.

Come con altre cefalosporine, sono stati osservati prolungamenti del tempo di protrombina in pochi pazienti. È pertanto necessaria prudenza nei pazienti in terapia anticoagulante.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a cefixima durante la gravidanza. Una grande quantità di dati sull'uso delle cefalosporine durante la gravidanza non indica alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Cefixima non dovrebbe essere impiegata in gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia ritenuto strettamente necessario dal medico.

Allattamento

Cefixima viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I benefici del trattamento per la madre devono essere valutati a fronte dei rischi potenziali per il bambino.

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

Cefixima non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono tuttavia verificarsi degli effetti indesiderati (per esempio *vertigini*) (vedere anche paragrafo 4.8) che possono penalizzare la capacità di guida e di utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In questa sezione, è stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione degli effetti indesiderati (per esempio *vertigini*) in termini di frequenza:

Comune: $\geq 1/100$ - $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse al farmaco	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Superinfezione batterica, superinfezione da funghi	Raro
	Colite associata ad antibiotici	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Raro
	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro
	Shock anafilattico, malattia da siero	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
	Vertigini	Raro
	Iperattività psicomotoria	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale, nausea, vomito	Non comune
	Flatulenza	Raro
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
	Edema angioneurotico, prurito	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	Eritema cutaneo da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale	Molto raro
	Insufficienza renale acuta, compresa la nefrite tubulointerstiziale come condizione patologica sottostante	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione della mucosa, piressia	Raro
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Raro
	Aumento della creatinina ematica	Molto raro

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Non vi è esperienza di un sovradosaggio con cefixima.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: cefalosporine di terza generazione

Codice ATC: J01DD08

Meccanismo d'azione

La cefixima è un farmaco antibatterico del gruppo delle cefalosporine. Come altre cefalosporine, la cefixima esercita la sua attività antibatterica legandosi alle proteine che legano la penicillina coinvolte nella sintesi delle pareti cellulari dei batteri, inibendone l'azione. Ciò determina la lisi della cellula batterica e la morte della cellula.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Il periodo di tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di cefixima sono superiori alla concentrazione minima inibitoria (MIC) dell'organismo infettante ha dimostrato una migliore correlazione con l'efficacia negli studi di PK/PD.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica alla cefixima può essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- Idrolisi tramite beta-lattamasi a spettro esteso e/o tramite gli enzimi cromosomici (AmpC) che possono essere indotti o repressi in certe specie batteriche gram-negative aerobiche.
- Ridotta affinità delle proteine che legano la penicillina.
- Ridotta permeabilità della membrana esterna di certi organismi gram-negativi che limita l'accesso alle proteine che legano la penicillina.
- Pompe di efflusso del farmaco.

Alcuni di questi meccanismi di resistenza possono coesistere in una singola cellula batterica. A seconda dei/dei meccanismi presenti, i batteri possono esprimere resistenza crociata verso alcuni o tutti i beta-lattamici e/o verso i farmaci antibatterici di altre classi.

Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibitoria (MIC) stabiliti dalla EUCAST (Gennaio 2011) per cefixima sono:

- *H.influenzae*: sensibile ≤ 0.125 mg/L, resistente > 0.125 mg/L
- *M.catarrhalis*: sensibile ≤ 0.5 mg/L, resistente > 1.0 mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensibile ≤ 0.125 mg/L, resistente > 0.125 mg/L
- *Enterobacteriaceae*: sensibile ≤ 1.0 mg/L, resistente > 1.0 mg/L (solo per il trattamento di infezioni del tratto urinario non complicate)

Sensibilità

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto, nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità della sostanza attiva in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

Specie comunemente sensibili
Gram positivi, aerobici: <i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gram-negativi aerobici: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> ^o
Specie per cui la resistenza può costituire un problema
Gram positivi, aerobici: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negativi aerobici: <i>Citrobacter freundii</i> ^s <i>Enterobacter cloacae</i> ^s <i>Escherichia coli</i> % & <i>Klebsiella oxytoca</i> %

<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Morganella morganii</i> [§] <i>Serratia marcescens</i> ^{§ °}
Specie resistenti
Gram positivi, aerobici : <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Sensibile in modo intermedio alla penicillina e resistente alla penicillina)
Gram-negativi aerobici <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Altri microrganismi <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

° Non vi erano dati disponibili al momento della pubblicazione della tabella. Dai dati di letteratura così come dalle linee guida terapeutiche si presume la sensibilità.

§ La maggior parte degli isolati mostrano intermedi sensibili.

% Gli isolati che producono beta-lattamasi a spettro esteso, sono sempre resistenti

& In isolati di pazienti con cistite non complicata, il tasso di resistenza è <10%, in altri isolati ≥ 10%.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale di cefixima è del 22-54%. L'assorbimento non è significativamente influenzato dal cibo. La cefixima può quindi essere somministrata anche al di fuori dei pasti.

Distribuzione:

Il legame alle proteine sieriche è ben caratterizzato nell'uomo e nel siero animale; la cefixima si lega quasi esclusivamente all'albumina, la frazione libera media è quantificabile in circa 30%. La cefixima si lega alle proteine esclusivamente in modo concentrazione-dipendente nel siero umano a concentrazioni molto elevate che non si osservano in seguito a somministrazione clinica.

In base agli studi *in vitro*, le concentrazioni sieriche o in urina di 1 mg/L o superiori sono state considerate adeguate per la maggior parte degli agenti patogeni contro cui cefixima è attiva. Tipicamente, i livelli sierici di picco dopo somministrazione delle dosi raccomandate per gli adulti o i bambini si collocano tra 1,5 e 3 mg/L. Non si verifica alcun accumulo, se non minimo, in seguito a somministrazioni multiple.

Metabolismo ed eliminazione:

Cefixima viene per lo più eliminata nelle urine in forma invariata. Si ritiene che la filtrazione glomerulare sia il meccanismo predominante. I metaboliti della cefixima non sono stati isolati nel siero umano o nelle urine.

Il trasferimento di cefixima marcata con ¹⁴C attraverso il latte di ratte alla loro prole è stato quantitativamente ridotto (circa 1,5% del contenuto di cefixima nel corpo della madre è stato trasferito al cucciolo). Non sono disponibili informazioni circa l'escrezione di cefixima nel latte materno. Il trasferimento placentare di cefixima è risultato ridotto in ratte gravide trattate con cefixima marcata.

Gruppi specifici di età:

La farmacocinetica di cefixima in soggetti sani anziani (età > 64 anni) e giovani volontari (11-35 anni) ha messo a confronto la somministrazione di dosi di 400 mg una volta al giorno per 5 giorni. I valori medi di C_{max} e AUC sono risultati leggermente maggiori negli anziani. I pazienti anziani possono assumere lo stesso dosaggio consigliato per la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati derivanti da indagini di tossicità cronica che suggeriscano che effetti indesiderati sconosciuti fino ad oggi possano verificarsi negli esseri umani. Inoltre, studi *in vivo* e *in vitro* non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine.

Sono stati condotti studi di riproduzione su topi e ratti a dosi fino a 400 volte la dose umana che non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o danni a carico del feto dovuti alla cefixima. Nel coniglio, a dosi fino a 4 volte la dose umana, non è stata osservata alcuna evidenza di effetti teratogeni; è stata osservata un'alta incidenza di aborto e morte della madre. Questa è stata considerata una prevedibile conseguenza delle alterazioni antibiotiche indotte dovute alla nota sensibilità della microflora intestinale nei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Gomma Xantana, sodio benzoato, silice colloidale anidra, saccarosio e aroma di fragola.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Polvere secca: 2 anni.

Dopo ricostituzione: la sospensione ricostituita può essere conservata per 14 giorni ad una temperatura inferiore a 25°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere secca: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedere paragrafo 6.3.

Non refrigerare o congelare.

La sospensione ricostituita non deve essere congelata. Tenere il flacone ermeticamente chiuso ed agitarlo bene prima dell'uso. Eliminare qualsiasi residuo inutilizzato dopo 14 giorni.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

CEFIXIMA EG 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale è disponibile in flaconi di vetro rotondi di tipo III, di colore ambrato, stampati, chiusi con tappo in plastica a prova di bambino. Ogni confezione è provvista di una siringa dosatrice da 10 ml segnata ogni 0,25 ml.

Confezioni da 50 ml, 100 ml e 100 ml (2 x 50 ml in un'unica confezione).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione della sospensione orale

Cefixima polvere per sospensione orale	Dimensione del flacone	Istruzioni per la ricostituzione
100 mg/5 ml	50 ml	Aggiungere 34 ml di acqua in due parti alla miscela secca nel flacone. Agitare bene dopo ogni aggiunta
	100 ml	Aggiungere 68 ml di acqua in due parti alla miscela secca nel flacone. Agitare bene dopo ogni aggiunta

Istruzioni per la preparazione della sospensione

Aggiungere acqua alla polvere nel flacone fino alla tacca di livello.

Dopo aver aggiunto l'acqua, agitare bene finché la polvere è completamente dispersa.

Dopo la ricostituzione con acqua, CEFIXIMA EG 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale diventa una sospensione viscosa di colore variabile da crema a giallo pallido.

Dopo avere atteso per qualche minuto, aggiungere altra acqua per riportare il livello a quello indicato dalla tacca, nel caso in cui la sospensione non sia a livello.

Agitare ancora energicamente.

La sospensione così preparata può essere conservata per 14 giorni durante i quali la sua efficacia resta invariata.

Agitare bene il flacone con la sospensione prima di ogni utilizzo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

AIC n. 041391071 - "100 mg/5 ml Polvere per sospensione orale" 1 Flacone da 50 ml

AIC n. 041391083 - "100 mg/5 ml Polvere per sospensione orale" 1 Flacone da 100 ml

AIC n. 041391095 - "100 mg/5 ml Polvere per sospensione orale" 2 Flaconi da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFIXIMA EG 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di cefixima (anidra) corrispondente a 447,63 mg di cefixima triidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di forma rettangolare modificata, di colore variabile da bianco a crema con parziale incisione su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Cefixima è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni quando sostenute da organismi sensibili (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1):

Otite media acuta (OMA)
Faringite acuta di tipo batterico
Cistite acuta non complicata
Gonorrea acuta non complicata

L'uso di cefixima deve essere riservato al trattamento di infezioni il cui agente eziologico si sa o si sospetta sia resistente ad altri agenti antibatterici comunemente usati.

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo di agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni di età)

La dose raccomandata per gli adulti è pari a 400 mg al giorno, assunta come dose singola oppure in due somministrazioni suddivise.

- 400 mg (1-2 dosi) per 7 fino a 10 giorni per l'otite media acuta (OMA) e la faringite acuta di tipo batterico
- 400 (1-2 dosi) 1-3 giorni per la cistite acuta non complicata di tipo batterico in pazienti femmine.
- 400 mg (1 dose) per 1 giorno per la gonorrea non complicata.

Persone anziane

Le persone anziane possono assumere lo stesso dosaggio consigliato per gli adulti. È necessario valutare la funzione renale ed adattare il dosaggio in caso di grave compromissione dei reni (vedere sopra e paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa fra 6 mesi e 11 anni

I bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni devono ricevere cefixima in forma di sospensione orale perché la dose di 200 mg non può infatti essere dosata in modo adeguato in questo gruppo di età. La dose raccomandata

nei bambini di questo gruppo di età è pari a 8 mg/kg/die in dose singola suddivisi in due dosi giornaliere sulla base del peso corporeo.

Bambini con meno di 6 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di cefixima nei bambini con meno di 6 mesi di età non sono state stabilite.

Insufficienza renale

È possibile la somministrazione di cefixima in pazienti adulti con funzione renale compromessa. Nei soggetti adulti con clearance della creatinina di 20 ml/min o superiore è possibile il trattamento nell'ambito di un normale schema posologico. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min non dovrebbe essere superata la dose totale giornaliera di 200 mg. La dose e lo schema posologico in pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale o in emodialisi sono gli stessi previsti per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti circa l'impiego di cefixima nei bambini < 12 anni di età con insufficienza renale: si sconsiglia l'impiego di cefixima in questi pazienti.

Metodo di somministrazione

Le compresse di cefixima devono essere prese esclusivamente per via orale. Le compresse di cefixima devono essere prese con una sufficiente quantità di acqua.

Cefixima può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

La durata usuale del trattamento è 7 giorni. Se necessario, il trattamento può essere continuato fino ad un massimo di 14 giorni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre cefalosporine o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Precedenti di gravi e/o acute reazioni di ipersensibilità alla penicillina o ad altri antibiotici beta-lattamici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravi reazioni avverse cutanee: 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 terapie e/o misure appropriate.

Si raccomanda cautela nella somministrazione di cefixima a pazienti che abbiano mostrato ipersensibilità nei confronti di altri farmaci. Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela a pazienti sensibili alla penicillina, in quanto vi sono prove di una parziale allergenicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Alcuni pazienti hanno avuto reazioni allergiche gravi (anafilassi inclusa) ad ambedue le classi di farmaci. È richiesta particolare cautela in pazienti che hanno manifestato reazioni allergiche alla penicillina o ad altri antibiotici beta-lattamici data la possibilità di reazioni incrociate (si rimanda al paragrafo 4.3 per le controindicazioni dovute a note reazioni di ipersensibilità).

Se in corso di trattamento con cefixima si verificano gravi reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, il trattamento con cefixima deve essere interrotto immediatamente e devono essere adottate le opportune misure di emergenza.

Sono stati osservati con cefixima tassi di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (> 20%) in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae*.

Insufficienza renale acuta: come per altre cefalosporine, cefixima può causare insufficienza renale acuta compresa la nefrite tubulointerstiziale come condizione patologica sottostante. Se si dovesse manifestare insufficienza renale acuta, cefixima deve essere sospesa e devono essere intraprese misure e/o terapie appropriate.

Insufficienza renale

Cefixima deve essere usata con prudenza in pazienti adulti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non sono disponibili dati sufficienti circa l'impiego di cefixima nei bambini < 12 anni di età con insufficienza renale: si sconsiglia l'impiego di cefixima in questi pazienti.

L'uso prolungato di cefixima può portare alla proliferazione di organismi resistenti.

Il trattamento con gli antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e può portare a una crescita eccessiva di *Clostridia*. Gli studi indicano che la causa primaria della "diarrea associata ad antibiotici" è una tossina prodotta da *Clostridium difficile*. La colite pseudomembranosa è associata con l'uso di antibiotici ad ampio spettro (inclusi macrolidi, penicilline semisintetiche, lincosamidi e cefalosporine, tra cui cefixima); è pertanto importante che essa venga tenuta presente nella diagnosi delle diarree che si sviluppano nel corso della somministrazione di antibiotici.

Nei pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo l'uso di cefixima, dovrebbe essere preso in considerazione il rischio di colite pseudo-membranosa pericolosa per la vita. Si deve sospendere l'uso di cefixima e si devono adottare misure appropriate. Devono essere escluse altre cause di colite. I prodotti che inibiscono la peristalsi intestinale sono controindicati.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si può avere una reazione falsamente positiva al glucosio nelle urine con le soluzioni di Benedict o Fehling o con le pastiglie di controllo a base di solfato di rame, ma non con i test basati sulle reazioni enzimatiche della glucosio-ossidasi.

Durante il trattamento con cefalosporine è stata segnalata una falsa positività di un test di Coombs diretto; va pertanto riconosciuto che un test di Coombs positivo potrebbe essere dovuto al farmaco.

Come con altre cefalosporine, sono stati osservati prolungamenti del tempo di protrombina in pochi pazienti. È pertanto necessaria prudenza nei pazienti in terapia anticoagulante.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla cefixima durante la gravidanza. Una grande quantità di dati sull'uso delle cefalosporine durante la gravidanza non indica alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionofetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Cefixima non dovrebbe essere impiegata in gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia ritenuto strettamente necessario dal medico.

Allattamento

Cefixima viene escreta nel latte umano in piccole quantità.

I benefici del trattamento per la madre devono essere valutati a fronte dei rischi potenziali per il bambino.

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

Cefixima non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono tuttavia verificarsi degli effetti indesiderati (ad esempio *vertigini*) (vedere anche paragrafo 4.8) che possono penalizzare la capacità di guida e di utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In questa sezione è stata usata la seguente convenzione per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza:

- Comune: $\geq 1/100$ - $< 1/10$,
- Non comune: $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$,
- Raro: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$
- Molto raro: $< 1/10.000$
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse al farmaco	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Superinfezione batterica, superinfezione da funghi	Raro
	Colite associata ad antibiotici	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Raro
	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro
	Shock anafilattico, malattia da siero	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
	Vertigini	Raro
	Iperattività psicomotoria	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale, nausea, vomito	Non comune
	Flatulenza	Raro
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
	Edema angioneurotico, prurito	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	Eritema cutaneo da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale	Molto raro
	Insufficienza renale acuta, compresa la nefrite tubulointerstiziale come condizione patologica sottostante	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione della mucosa, piressia	Raro
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Raro
	Aumento della creatinina ematica	Molto raro

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Non vi è esperienza di un sovradosaggio con cefixima.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Cefalosporine di terza generazione

Codice ATC: J01DD08

Meccanismo d'azione

La cefixima è un farmaco antibatterico del gruppo delle cefalosporine. Come altre cefalosporine, la cefixima esercita la sua attività antibatterica legandosi alle proteine che legano la penicillina coinvolte nella sintesi delle pareti cellulari dei batteri, inibendone l'azione. Ciò determina la lisi della cellula batterica e la morte della cellula.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Il periodo di tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di cefixima sono superiori alla concentrazione minima inibitoria (MIC) dell'organismo infettante ha dimostrato una migliore correlazione con l'efficacia negli studi di PK/PD.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica alla cefixima può essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- idrolisi tramite beta-lattamasi a spettro esteso e/o tramite gli enzimi cromosomici (AmpC) che possono essere indotti o repressi in certe specie batteriche gram-negative aerobiche.
- Ridotta affinità delle proteine che legano la penicillina.
- Ridotta permeabilità della membrana esterna di certi organismi gram-negativi che limita l'accesso alle proteine che legano la penicillina.
- Pompe di efflusso del farmaco

Alcuni di questi meccanismi di resistenza possono coesistere in una singola cellula batterica. A seconda del/dei meccanismi presenti, i batteri possono esprimere resistenza crociata verso alcuni o tutti i beta-lattamici e/o verso i farmaci antibatterici di altre classi.

Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibitoria (MIC) stabiliti dalla EUCAST (Gennaio 2011) per cefixima sono:

- *H. influenzae*: sensibile ≤ 0.125 mg/l, resistente > 0.125 mg/l
- *M. catarrhalis*: sensibile ≤ 0.5 mg/l, resistente > 1.0 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensibile ≤ 0.125 mg/l, resistente > 0.125 mg/l
- *Enterobacteriaceae*: sensibile ≤ 1.0 mg/l, resistente > 1.0 mg/l (solo per il trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate)

Sensibilità

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto, nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità della sostanza attiva in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

Specie comunemente sensibili
Gram positivi, aerobici: <i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gram-negativi aerobici: <i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Specie per cui la resistenza può costituire un problema
Gram positivi, aerobici: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negativi aerobici: <i>Citrobacter freundii</i> [§] <i>Enterobacter cloacae</i> [§] <i>Escherichia coli</i> ^{% &} <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Morganella morganii</i> [§] <i>Serratia marcescens</i> ^{§ °}
Specie resistenti
Gram positivi, aerobici : <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Sensibile in modo intermedio alla penicillina e resistente alla penicillina)
Gram-negativi aerobici <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Altri microrganismi <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

° Non vi erano dati disponibili al momento della pubblicazione della tabella. Dai dati di letteratura così come dalle linee guida terapeutiche si presume la sensibilità.

§ La maggior parte degli isolati mostrano intermedi sensibili.

% Gli isolati che producono beta-lattamasi a spettro esteso, sono sempre resistenti

& In isolati di pazienti con cistite non complicata, il tasso di resistenza è <10%, in altri isolati ≥ 10%.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale di cefixima è del 22-54%. L'assorbimento non è significativamente influenzato dal cibo. La cefixima può quindi essere somministrata anche al di fuori dei pasti.

Distribuzione

Il legame alle proteine sieriche è ben caratterizzato nell'uomo e nel siero animale; la cefixima si lega quasi esclusivamente all'albumina, la frazione libera media è quantificabile in circa 30%. La cefixima si lega alle proteine esclusivamente in modo concentrazione-dipendente nel siero umano a concentrazioni molto elevate che non si osservano in seguito a somministrazione clinica.

In base agli studi *in vitro*, le concentrazioni sieriche o in urina di 1 mg/l o superiori sono state considerate adeguate per la maggior parte degli agenti patogeni contro cui cefixima è attiva. Tipicamente, i livelli sierici di picco dopo somministrazione delle dosi raccomandate per gli adulti o i bambini si collocano tra 1.5 e 3 mg/l. Non si verifica alcun accumulo, se non minimo, in seguito a somministrazioni multiple.

Metabolismo ed eliminazione

Cefixima viene per lo più eliminata nelle urine in forma invariata. Si ritiene che la filtrazione glomerulare sia il meccanismo predominante. I metaboliti della cefixima non sono stati isolati nel siero umano o nelle urine.

Il trasferimento di cefixima marcata con ^{14}C attraverso il latte di ratte alla loro prole è stato quantitativamente ridotto (circa 1.5% del contenuto di cefixima nel corpo della madre è stato trasferito al cucciolo). Non sono disponibili informazioni circa l'escrezione di cefixima nel latte materno. Il trasferimento placentare di cefixima è risultato ridotto in ratte gravide trattate con cefixima marcata.

Gruppi specifici di età:

La farmacocinetica di cefixima in persone anziane sane (età > 64 anni) e giovani volontari (11-35 anni) ha messo a confronto la somministrazione di dosi di 400 mg una volta al giorno per 5 giorni. I valori medi di C_{max} e AUC sono risultati leggermente maggiori negli anziani. Le persone anziane possono assumere lo stesso dosaggio consigliato per la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati derivanti da indagini di tossicità cronica che suggeriscano che effetti collaterali sconosciuti fino ad oggi possano verificarsi negli esseri umani. Inoltre, studi *in vivo* e *in vitro* non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine.

Sono stati condotti studi sulla riproduzione su topi e ratti a dosi fino a 400 volte la dose umana che non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o danni a carico del feto dovuti alla cefixima. Nel coniglio, a dosi fino a 4 volte la dose umana, non è stata osservata alcuna evidenza di effetti teratogeni; è stata osservata un'alta incidenza di aborto e morte della madre. Questa è stata considerata una prevedibile conseguenza delle alterazioni antibiotiche indotte dovute alla nota sensibilità della microflora intestinale nei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

- Calcio fosfato dibasico anidro
- Amido pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Silice colloidale anidra
- Magnesio stearato (Ph. Eur.) [vegetale]

Rivestimento:

Opadry Bianco Y-1-7000:

Ipromellosa (E 464)

Macrogol 400 (E 1520)

Titanio diossido (E 171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

CEFIXIMA EG 400 mg è confezionato in blister in Al/PVC-PVdC e in blister in Al/PVC-Aclar.

Confezioni: 5, 7, 10

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 derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 -20136 Milano

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

AIC n. 041391018 - "400 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 041391020 - "400 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 041391032 - "400 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 041391044 - "400 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister Al/Pvc-Aclar
AIC n. 041391057 - "400 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Pvc-Aclar
AIC n. 041391069 - "400 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Pvc-Aclar

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO