

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Sandoz GmbH 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 causate da organismi sensibili (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- esacerbazioni acute di bronchite cronica
- polmonite acquisita in comunità
- infezioni otorinolaringoiatriche (p.e. otite media, sinusite, tonsillite, faringite, laringite)
- infezioni non complicate delle basse vie urinarie, compresa l'uretrite gonococcica.
- pielonefrite non complicata

L'uso di cefixima deve essere riservato per le infezioni in cui è noto l'agente eziologico o per le infezioni sospettate di essere resistenti ad altri agenti antibatterici comunemente usati o quando il fallimento del trattamento può portare a rischi significativi.

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

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 da 6 mesi a 11 anni di età

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.

Bambini con meno di 6 mesi di età

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

Poiché il medicinale Cefixima Sandoz GmbH avrà in dotazione una siringa o un misurino dosatore (vedere paragrafo 6.5), la tabella seguente riporta le raccomandazioni dei 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 in 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 la pielonefrite non complicata nelle donne.

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

Funzione renale compromessa

Cefixima può essere somministrata in presenza di compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con clearance della creatinina di 20 ml/min o superiore può essere somministrata una dose normale e una terapia pianificata. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min si raccomanda di non superare una dose di 200 mg in monosomministrazione giornaliera. Per i pazienti che in dialisi peritoneale ambulatoriale cronica o emodialisi la dose e il regime terapeutico bisogna seguire la

stessa raccomandazione de i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.

Non esistono dati sufficienti riguardo all'uso del cefixima nella fascia di età pediatrica e adolescenziale, in presenza di insufficienza renale. Pertanto, l'uso di cefixima in questi gruppi di pazienti non è raccomandato.

Anziani:

I pazienti anziani possono ricevere la stessa dose raccomandata per gli adulti. Nell'insufficienza renale grave si deve valutare la funzionalità renale e il dosaggio deve essere aggiustato (vedere "Posologia nell'insufficienza renale").

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 Sandoz GmbH 100 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 a ogni reazione di ipersensibilità nota immediata e grave alla penicillina o qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico o a uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale. Per le allergie crociate vedere paragrafo 4.4

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cefixima deve essere somministrata con cautela nei pazienti che hanno ipersensibilità accertata ad altri medicinali.

Particolare attenzione è indicata nei pazienti che hanno sperimentato una qualsiasi reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici β -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 β -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.

Insufficienza renale

Cefixima deve essere somministrata con particolare attenzione nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Ci sono dati insufficienti riguardo l'uso di cefixima nel gruppo di età di pazienti pediatrici e adolescenti in presenza di insufficienza renale: l'uso della cefixima in questo gruppo di pazienti non è raccomandato.

Con l'uso di antibiotici ad ampio spettro è stata segnalata colite pseudomembranosa. Pertanto la sua diagnosi deve 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 Sandoz GmbH granulato per sospensione orale: 5 ml di sospensione pronta all'uso di Cefixima Sandoz GmbH 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, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Influenza sui test diagnostici di laboratorio

Si può verificare una falsa reazione positiva per il glucosio nelle urine con le soluzioni di Benedict o di Fehling o con le compresse di solfato di rame, ma non con i test sulla base di reazioni enzimatiche glucosio ossidasi.

È stato riportato un test di Coombs diretto falso positivo durante il trattamento con antibiotici cefalosporine, pertanto va riconosciuto che un test di Coombs positivo può essere dovuto al 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non c'è sufficiente esperienza riguardo l'uso di cefixima negli uomini. 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.

Studi sperimentali sugli animali con la cefixima non hanno mostrato alcuna evidenza di azione teratogena. Come misura precauzionale, la cefixima deve essere usata durante la gravidanza, dopo attenta valutazione del rischio/beneficio da parte del medico, in particolare durante il primo trimestre.

Allattamento:

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.

Fertilità:

Studi sulla riproduzione condotti in topi e ratti non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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 comune ($\geq 1/10$)

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)

Infezioni ed infestazioni

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: eosinofilia

Molto raro: 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

Raro: 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 raro: reazioni tipo malattia da siero.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea

Raro: capogiri

Molto raro: iperattività transitoria.

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

Patologie gastrointestinali

Comune: feci molli e diarrea

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

Raro: mancanza di appetito, flatulenza

Molto raro: casi di colite pseudomembranosa.

Patologie epatobiliari

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

Molto raro: epatite e ittero colestatico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea (eritema, esantema)

Raro: prurito e infiammazione delle membrane mucose

Molto raro: eritema essudativo multiforme, sindrome di Lyell.

Patologie renali e urinarie

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

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: infiammazione delle mucose, piressia

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono casi di sovradosaggio con cefixima.

Le reazioni avverse osservate a dosi fino a 2 g di cefixima in soggetti normali non differiscono dal profilo osservato nei pazienti trattati alle dosi raccomandate. In caso di sovradosaggio può essere indicata una lavanda gastrica.

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 nella struttura, spettro batterico e stabilità alle B-lattamasi, alle cefalosporine parenterali di terza generazione del tipo cefotaxima.

Categoria farmacoterapeutica: cefalosporine di terza generazione
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 β -lattamasi clinicamente rilevanti. Cefixima agisce attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica bloccando le proteine che legano la penicillina (PBP3, 1a e 1b). 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 β -lattamasi: Cefixima Sandoz GmbH può essere idrolizzato da alcune β -lattamasi, soprattutto dalle β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), per esempio *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o da β -lattamasi essenzialmente espresse di tipo AmpC, per esempio *Enterobacter cloacae*.
L'uso di cefixima per le infezioni causate da batteri con β -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 β -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) (Maggio 2009) per la cefixima sono:

- *H. influenzae*¹: sensibile $\leq 0,12$ mg/L, resistente $> 0,12$ mg/L
- *M. catarrhalis*¹: sensibile $\leq 0,5$ mg/L, resistente $> 1,0$ mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*²: sensibile $\leq 0,12$ mg/L, resistente $> 0,12$ mg/L

- *Enterobacteriaceae*³: sensibile ≤ 1,0 mg/L, resistente > 1,0 mg/L (solo per le infezioni del tratto urinario non complicate)
- Valori soglia specie non-correlati: dati insufficienti.

¹Isolati con valori della MIC al di sopra del punto del valore soglia sensibile sono molto rari o non ancora riportati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su uno qualsiasi degli isolati devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando non ci sono prove per quanto riguarda la risposta clinica per gli isolati confermati con la MIC al di sopra del valore di soglia corrente essi devono essere segnalati come resistenti.

²*Neisseria gonorrhoeae* senza meccanismi di resistenza alla cefixima hanno una MIC di ≤ 0,06 mg/L e possono essere trattati con l'attuale dosaggio standard. Possono essere considerate implicazioni di alternative tabelle di dosaggio e dati recenti relativi al risultato MIC.

³I valori soglia di cefalosporina per le *Enterobacteriaceae* rileveranno tutti i meccanismi clinicamente più importanti (inclusi ESBL, AmpC plasmide mediata). Alcuni isolati che producono β-lattamasi sono sensibili o intermediari delle cefalosporine di 3^a e 4^a generazione con questi valori di soglia e devono essere segnalati come prova, es. la presenza o l'assenza di ESBL non produce categorizzazione di sensibilità nell'influenza stessa. In molte aree, l'individuazione e la caratterizzazione di ESBL è consigliata o obbligatoria ai fini del controllo delle infezioni.

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.

<u>Specie comunemente sensibili</u>
Aerobi Gram positivi: <u><i>Streptococcus pyogenes</i></u>
Aerobi Gram-negativi
<u><i>Haemophilus influenzae</i></u>
<u><i>Moraxella catarrhalis</i></u>
<u><i>Proteus mirabilis</i></u>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema</u>
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>
<u><i>Citrobacter freundii</i> \$°</u>
<u><i>Enterobacter cloacae</i> \$°</u>
Aerobi Gram negativi:
<u><i>Escherichia coli</i> % &</u>
<u><i>Klebsiella oxytoca</i> %</u>
<u><i>Klebsiella pneumoniae</i> %</u>
<u><i>Morganella morganii</i> \$</u>
<u><i>Serratia marcescens</i> \$°</u>
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>

Microrganismi intrinsecamente resistenti

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Clostridium difficile

Bacteroides fragilis

Enterococchi

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Pseudomonas species

Staphylococcus aureus[±]

Streptococcus pneumoniae (intermedio delle penicilline e resistente)

+ Cefixima ha scarsa attività contro lo stafilococco (indipendentemente dalla suscettibilità alla meticillina)

\$ Sensibilità naturale intermedia.

% beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) che producono ceppi sono sempre resistenti.

& Soglia di resistenza <10% negli isolati di pazienti femmine con cistite non complicata, diversa da ≥10%.

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 µg/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 µg/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 µg/ml, mentre una dose di 8 mg/kg causa concentrazioni sieriche pari a 3,6 µg/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

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 temperatura superiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale.

Sospensione ricostituita: non conservare a temperatura superiore 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

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia:

Sandoz SpA - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA) (Italia)

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

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 25 ml + dosatore da 5 ml AIC n. 038905016

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 50 ml + dosatore da 5 ml AIC n. 038905028

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 60 ml + dosatore da 5 ml AIC n. 038905030

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 100 ml + dosatore da 5 ml AIC n. 038905042

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 25 ml + siringa da 10 ml AIC n. 038905055

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 50 ml + siringa da 10 ml AIC n. 038905067

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 60 ml + siringa da 10 ml AIC n. 038905079

100 mg/5 ml granulato per sospensione orale 1 flacone di vetro da 100 ml + siringa da 10 ml AIC n. 038905081

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO