

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Mylan Generics 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: ogni 5 ml di sospensione ricostituita contengono 2,43 g di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore da biancastro a giallo pallido con odore caratteristico, che dopo la ricostituzione con acqua forma una sospensione vischiosa, di colore da crema a giallo pallido.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Cefixima Mylan Generics è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni causate da microorganismi sensibili (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

Esacerbazione acuta della bronchite cronica
Polmonite acquisita in comunità
Infezioni delle basse vie urinarie
Pielonefrite.

Nel trattamento di:

Otite media
Sinusite
Faringite.

L'uso di Cefixima Mylan Generics deve essere riservato alle infezioni di cui è noto o si sospetta che il microorganismo responsabile sia resistente ad altri antibiotici comunemente usati o quando l'insuccesso del trattamento possa causare un rischio significativo.

Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore a 10 anni (peso corporeo maggiore di 50 kg)

La dose raccomandata è di 200-400 mg/die secondo la gravità dell'infezione, assunti in un'unica somministrazione o suddivisi in due dosi.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono essere trattati con la stessa dose degli adulti. La funzione renale deve essere valutata e nella compromissione grave il dosaggio deve essere adattato (vedere dosaggio per la compromissione renale e paragrafo 4.4).

Bambini sotto i 10 anni di età (peso corporeo inferiore a 50 kg) – sospensione orale pediatrica

Il dosaggio raccomandato nei bambini è di 8 mg/kg/die, somministrato come dose singola o suddiviso in due dosi. Come guida generale per la prescrizione nei bambini, si suggeriscono le seguenti dosi giornaliere di sospensione pediatrica orale in termini di quantità e di volume.

Peso (kg)/Età	Dose giornaliera (mg)	Dose giornaliera (ml)
Da 6 mesi fino ad 1 anno	75 mg	3,75 ml
Bambini da 1 a 4 anni	100 mg	5 ml
Bambini da 5 a 10 anni	200 mg	10 ml

I bambini con peso superiore a 50 kg o di età superiore a 10 anni devono essere trattati con la dose raccomandata negli adulti (200 – 400 mg/die) a seconda della gravità dell'infezione.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

La sicurezza e l'efficacia della cefixima non sono state valutate in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Compromissione renale

Cefixima Mylan Generics può essere somministrata in presenza di compromissione della funzione renale. La dose normale e lo schema di trattamento possono essere usati in pazienti con clearance della creatinina ≥ 20 ml/minuto. Nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/minuto, si raccomanda di non superare una dose di 200 mg una volta al giorno. La dose e il regime nei pazienti in dialisi cronica ambulatoriale o in emodialisi, deve seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/minuto.

Modo di somministrazione

Cefixima Mylan Generics polvere per sospensione orale è solo per uso orale. L'assorbimento della cefixima non è significativamente influenzato dalla presenza di cibo. Pertanto può essere somministrata con o senza cibo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere al paragrafo 6.6.

Durata del trattamento

La durata abituale del trattamento è di 7 giorni. Nei casi gravi può essere continuato fino a 14 giorni.

4.3. Controindicazioni

Pazienti con ipersensibilità nota alla cefixima, ad altri antibiotici della classe delle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inoltre Cefixima Mylan Generics è controindicata in pazienti con precedenti reazioni da ipersensibilità immediate e/o gravi alla penicillina o ad uno qualsiasi degli antibiotici beta-lattamici e nei neonati pretermine e a termine (0-27 giorni).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cefixima Mylan Generics deve essere somministrata con cautela in pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri farmaci. Le cefalosporine devono essere somistrate con cautela in pazienti

sensibili alle penicilline, poiché vi è qualche evidenza di allergenicità crociata parziale tra penicilline e cefalosporine.

I pazienti hanno mostrato gravi reazioni (inclusa l'anafilassi) ad entrambe le classi di farmaci. Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che hanno sviluppato reazioni allergiche alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici, poiché possono verificarsi reazioni crociate (vedere paragrafo 4.3).

Se si verificano gravi reazioni da ipersensibilità o reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di Cefixima Mylan Generics, l'uso del medicinale deve essere sospeso immediatamente e si devono intraprendere appropriate misure di emergenza.

L'uso prolungato della cefixima può causare la crescita eccessiva di microrganismi non sensibili.

Il trattamento con antibiotici ad ampio spettro può alterare la normale flora del colon e portare ad una crescita eccessiva del *Clostridium*. Gli studi indicano che una tossina prodotta dal *Clostridium difficile* è la causa principale della diarrea associata agli antibiotici.

La colite pseudomembranosa è associata all'uso di antibiotici ad ampio spettro (inclusi i macrolidi, le penicilline semi-sintetiche, le lincosamidi e le cefalosporine). Pertanto è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea in associazione con l'uso di antibiotici.

Nei pazienti che sviluppano una grave diarrea durante o dopo l'uso della cefixima, deve essere tenuto presente il rischio di una colite pseudomembranosa, con rischio per la vita. L'uso di Cefixima Mylan Generics deve essere sospeso e si devono instaurare appropriate misure di trattamento. Il trattamento della colite pseudomembranosa comprende la sigmoidoscopia, appropriati studi batteriologici, supplementazione di liquidi, elettroliti e proteine. Se la colite non migliora dopo la sospensione del farmaco, o se i sintomi sono gravi, la vancomicina orale è il farmaco di prima scelta nel trattamento della colite pseudomembranosa associata agli antibiotici, prodotta da *C. difficile*. Devono essere escluse altre cause di colite. L'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato.

Cefixima Mylan Generics contiene saccarosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

La nifedipina, un bloccante dei canali del calcio, può aumentare fino al 70% la biodisponibilità della cefixima.

Insufficienza renale

Cefixima Mylan Generics deve essere somministrata con cautela in pazienti adulti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non vi sono sufficienti dati relativi all'uso della cefixima in bambini ed adolescenti con insufficienza renale. Pertanto l'uso della cefixima non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione di cefalosporine può interferire con i risultati di alcuni esami di laboratorio

False reazioni positive per la presenza di glucosio nelle urine possono verificarsi con soluzioni di Benedict o di Fehling o test con compresse di solfato di rame, ma non con test basati su reazioni enzimatiche con la glucosio-ossidasi.

Un falso positivo diretto del test di Coombs è stato segnalato durante il trattamento con antibiotici cefalosporinici, pertanto si deve tenere presente che un test di Coombs positivo può essere dovuto al farmaco.

Come con altre cefalosporine, in pochi pazienti sono stati notati aumenti del tempo di protrombina. Bisogna pertanto usare cautela nei pazienti in terapia anticoagulante.

La nifedipina, un bloccante dei canali del calcio, può aumentare fino al 70% la biodisponibilità della cefixima.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non si dispone di dati adeguati sull'uso della cefixima in donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Si deve usare cautela nella prescrizione in donne in gravidanza. Cefixima Mylan Generics non deve essere usata in donne in gravidanza a meno che ciò non sia considerato essenziale dal medico.

Allattamento

Si ignora se la cefixima venga escreta nel latte materno. Studi non clinici hanno mostrato escrezione della cefixima nel latte. Si deve prendere una decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con la cefixima, tenendo presente il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con la cefixima per la madre.

Tuttavia fino a quando non sarà disponibile un'ulteriore esperienza clinica, Cefixima Mylan Generics non deve essere prescritta a donne che allattano.

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

La cefixima non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia possono verificarsi degli effetti collaterali (vedere paragrafo 4.8), che possono influenzare la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La cefixima, come altri antibiotici cefalosporinici, può essere associata con eventi avversi.

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati divisi nelle seguenti categorie:

Molto comuni	≥1/10
Comuni:	≥1/100 e <1/10,
Non comuni:	≥1/1000 e <1/100,
Rari:	≥1/10.000 e <1/1000
Molto rari:	<1/10.000
Frequenza non nota:	non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MeDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Superinfezioni batteriche, superinfezioni fungine	Rare
	Colite associata ad antibiotici	Molto rara
	Eosinofilia	Rara

Classificazione per sistemi ed organi secondo MeDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto rare
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rara
	Shock anafilattico, malattia da siero	Molto rari
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
	Vertigini, capogiri	Rare
	Iperattività psicomotoria	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale, nausea, vomito	Non comuni
	Flatulenza	Rara
	Casi di colite pseudomembranosa	Molto rari
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea	Non comune
	Edema angioneurotico, prurito	Rari
	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Molto rare
	Sindrome di Lyell	
Patologie renali ed urinarie	Nefrite interstiziale	Molto rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose, piressia	Rare
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comuni
	Aumento dell'urea ematica	Raro
	Aumento della creatinina ematica	Molto raro

4.9. Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con Cefixima Mylan Generics.

Le reazioni avverse osservate a livelli di dose fino a 2 g della cefixima in soggetti normali non differiscono dal profilo osservato in pazienti trattati alle dosi raccomandate. La lavanda gastrica può essere indicata in caso di sovradosaggio. Non esiste antidoto specifico. L'emodialisi non elimina dalla circolazione quantità rilevanti della cefixima.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, appartenenti alla classe delle cefalosporine.

Codice ATC: J01DD08.

Meccanismo d'azione

La cefixima è un antibiotico appartenente alla terza generazione della classe delle cefalosporine. Come le altre cefalosporine, la cefixima esercita l'attività antibatterica legandosi ed inibendo l'azione delle proteine che si legano alle penicilline coinvolte nella sintesi della parete della cellula batterica. Questo porta alla lisi della cellula batterica ed alla sua morte.

Rapporto Farmacocinetica/Farmacodinamica (PK/PD)

Negli studi sul rapporto PK/PD, il tempo durante il quale la concentrazione plasmatica della cefixima supera la concentrazione minima inibente (MIC) dell'organismo infettante, ha mostrato una migliore correlazione con l'efficacia.

Meccanismo di resistenza

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

- Idrolisi da parte di beta-lattamasi con spettro esteso e/o di enzimi codificati dai cromosomi (AmpC) che possono essere indotti o de-repressi in alcune specie batteriche aerobiche Gram-negative
- Ridotta affinità delle proteine che legano la penicillina
- Ridotta permeabilità della membrana esterna in certi organismi Gram-negativi che restringe l'accesso alle proteine che legano le penicilline
- Pompe di efflusso del farmaco.

Più di uno di questi meccanismi di resistenza possono coesistere in una singola cellula batterica. A seconda del meccanismo(i) presente(i), i batteri possono esprimere resistenza crociata a diversi o a tutti i farmaci beta-lattamici e/o ai farmaci antibatterici delle altre classi.

Valori soglia

I valori soglia clinici della concentrazione minima inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (Maggio 2009) per la cefixima, sono i seguenti:

Valori soglia (MIC, mg/l)

Microrganismo sensibile (\leq)	Sensibile (\leq)	Resistente ($>$)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12 mg/l	0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5 mg/l	1,0 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,12 mg/l	0,12 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,0 mg/l	1,0 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i> : solo per infezioni non complicate delle vie urinarie. Il valore soglia per le <i>Enterobacteriaceae</i> scoprirà sensibilità ridotta mediata dalla maggior parte delle beta-lattamasi clinicamente importanti nelle <i>Enterobacteriaceae</i> . Ceppi occasionalmente produttori di ESBL (beta-lattamasi a spettro esteso) saranno segnalati come sensibili. Per scopi di controllo dell'infezione, epidemiologici e di sorveglianza, i laboratori possono usare test specifici per selezionare e confermare la produzione di ESBL.		
Valori soglia non correlati a specie	Dati insufficienti	

Sensibilità

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate e le informazioni locali sulla resistenza sono desiderabili, particolarmente quando si trattano infezioni gravi.

Se necessario, si deve ricercare il consiglio di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezioni, risulta problematica.

Category 1: Organismi comunemente sensibili	
Aerobi, Gram-positivi	Aerobi, Gram-negativi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillina-sensibile) <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia Coli</i> [%] <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella species</i> [%] <i>Morexella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Category 2: Organismi per quali la resistenza acquisita può essere problematica	
Specie <i>Enterobacter</i>	
Category 3: Organismi resistenti	
<i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococci</i> Specie <i>Pseudomonas</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillina-resistente)	
% I ceppi produttori di ESBL (beta-lattamasi a spettro esteso) sono sempre resistenti	
+ La cefixima possiede una scarsa attività contro gli stafilococchi (indipendentemente dalla sensibilità alla metacillina)	

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della cefixima è nell'intervallo del 22 - 54%. L'assorbimento non viene significativamente modificato dalla presenza di cibo. La cefixima può pertanto essere somministrata indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame con le proteine sieriche è ben caratterizzato per il siero umano ed animale. La cefixima è quasi esclusivamente legata alla frazione dell'albumina, la frazione libera media è approssimativamente del 30%. Il legame con le proteine della cefixima è dipendente solo dalla concentrazione nel siero umano a concentrazioni molto elevate, che non si osservano dopo dosaggi clinici.

Da studi *in vitro*, concentrazioni sieriche o urinarie di 1 mg/l o maggiori, sono state considerate adeguate per i patogeni più comuni contro i quali la cefixima è attiva. Tipicamente i livelli sierici di picco dopo le dosi raccomandate negli adulti o in pediatria, si trovano tra 1,5 e 3 mg/l. Dopo somministrazioni multiple l'accumulo di cefixima è scarso o nullo.

Metabolismo ed eliminazione

La cefixima viene principalmente eliminata come farmaco immodificato nelle urine. La filtrazione glomerulare viene considerata come il meccanismo predominante. Metaboliti della cefixima non sono stati isolati da siero o urine umani.

Il trasferimento della cefixima marcata con C¹⁴ da ratti che allattano alla loro prole attraverso il latte materno è stato quantitativamente modesto (circa l'1,5% del contenuto corporeo della cefixima della

madre è stato trovato nei lattanti). Non sono disponibili dati sulla secrezione della cefixima nel latte umano. Il trasferimento placentare della cefixima è risultato piccolo in femmine gravide di ratto trattate con la cefixima marcata.

Gruppi particolari di età

La farmacocinetica della cefixima in anziani sani (età > 64 anni) ed in giovani volontari (11-35) è simile a quella della somministrazione di una dose di 400 mg una volta al giorno per 5 giorni. I valori della C_{max} media e dell'AUC sono leggermente più elevati negli anziani. I pazienti anziani possono usare la stessa dose della popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono risultati da studi di tossicità cronica che suggeriscano che effetti collaterali ad oggi sconosciuti possano verificarsi nell'uomo. Inoltre studi *in vivo* e *in vitro* non hanno portato ad indicazioni di potenziale mutagenicità. Non sono stati condotti studi a lungo termine sulla carcinogenesi. Studi di riproduzione sono stati condotti in topi e ratti a dosi fino a 400 volte la dose usata nell'uomo e non hanno rivelato evidenza di fertilità compromessa o danno al feto dovuti alla cefixima. Nel coniglio a dosi fino a 4 volte la dose usata nell'uomo, non vi è stata evidenza di effetti teratogeni; vi è stata un'elevata incidenza di aborti e di morti materne, che sono una conseguenza attesa della nota sensibilità dei conigli ai cambiamenti indotti dagli antibiotici nella popolazione della microflora dell'intestino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Gomma di xanthano,
Sodio benzoato,
Silice colloidale anidra,
Saccarosio,
Aromatizzante alla fragola (malto-destrina, trietil-acetato – E1505, propilene-glicole - E1520).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente .

6.3. Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere al paragrafo 6.3.

Dopo la ricostituzione la sospensione può essere conservata a temperatura inferiore a 25°C per 14 gg. senza significativa perdita di efficacia. Non freezer are. Tenere il flacone ben chiuso ed agitare con cura prima dell'uso. Eliminare il residuo non utilizzato dopo 14 gg. la diluizione della sospensione non è raccomandata.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: fornito in flaconi rotondi di vetro di tipo III, di colore ambrato con una linea di incisione circolare che indica il livello di 100 ml e con tappo di plastica a prova di bambino con sigillo di chiusura.

Contenuto del contenitore: flacone da 100 ml.

I flaconi vengono forniti con una singola pipetta dosatrice in plastica da 5 ml (serbatoio, pistone e stantuffo).

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cefixima Mylan Generics 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale	Dimensione del flacone	Istruzioni per la ricostituzione
100 mg/ 5 ml	100 ml	Aggiungere 68 ml di acqua in due porzioni alla miscela secca nel flacone. Agitare con cura dopo ogni aggiunta.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039791013 - "100 Mg/5 MI Polvere Per Sospensione Orale" Flacone In Vetro Da 100 MI Con Pipetta Dosatrice Da 5 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012