

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Aurobindo 400 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di cefixima (equivalente a 447,68 mg di cefixima in forma tri-idrata)

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 0,6 mg di lecitina di soia.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

*Cefixima Aurobindo 400 mg compresse rivestite con film:*

Compresse da bianche a quasi bianche, rivestite con film, a forma di capsula, dai bordi smussati con impresso "E" e una linea d'incisione su un lato e "8" e "7" separati da una linea d'incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali. La dimensione della compressa è 19,1 mm x 8,6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefixima Aurobindo è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni sostenute da microorganismi sensibili (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Riacutizzazioni acute della bronchite cronica
- Otite media acuta
- Cistite acuta non complicata
- Pielonefrite non complicata.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Adulti e adolescenti oltre i 12 anni di età:**

La dose raccomandata negli adulti è di 400 mg/die assunti in un'unica somministrazione o 2 x 200 mg/die ogni 12 ore (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata abituale del trattamento è di 7 giorni. Se necessario può essere continuato fino a 14 giorni. Per uretriti, cerviciti e proctiti gonococciche non complicate, si raccomanda l'uso di una dose singola di 400 mg.

##### **Bambini al di sotto dei 12 anni di età:**

La formulazione in compresse rivestite con film da 400 mg può non essere appropriata per la somministrazione in soggetti pediatrici, si deve considerare l'uso di altre formulazioni di cefixima.

**Pazienti anziani:**

I pazienti anziani possono essere trattati con la stessa dose degli adulti. In pazienti con grave danno renale si deve valutare la funzionalità renale ed adeguare la dose (vedere “Dosaggio nel caso di danno renale”).

Dosaggio nel caso di danno renale in pazienti adulti:

Cefixima Aurobindo può essere somministrata in presenza di funzionalità renale compromessa. Le dosi e lo schema normali di trattamento possono essere usati in pazienti con clearance della creatinina  $\geq 20$  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. Le dosi e lo schema nei pazienti in dialisi peritoneale cronica ambulatoriale o in emodialisi, deve seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/minuto.

I dati relativi all'uso di cefixima in bambini ed adolescenti con insufficienza renale, sono insufficienti. Pertanto l'uso della cefixima non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

Cefixima non è dializzabile né tramite emodialisi, né con dialisi peritoneale.

**Durata del trattamento**

Il corso di trattamento abituale è di 7 giorni. Questo può essere proseguito fino a 14 giorni in base alla gravità dell'infezione.

Per le cistiti acute non complicate nelle donne, il periodo di trattamento è 1-3 giorni.

**Modo di somministrazione**

Cefixima compresse è esclusivamente per uso orale. L'assorbimento di cefixima non viene modificato in maniera significativa dalla presenza di cibo. Cefixima Aurobindo può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla cefixima, alla soia, ad altri antibiotici della classe delle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti reazioni da ipersensibilità immediate e/o gravi alla penicillina o ad uno qualsiasi degli antibiotici beta-lattamici.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Cefixima deve essere somministrata con cautela in pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri medicinali. Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela in pazienti sensibili alle penicilline, poiché vi è qualche evidenza di allergicità crociata parziale tra penicilline e cefalosporine.

Alcuni 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 (per le controindicazioni relative a reazioni note da ipersensibilità, vedere al paragrafo 4.3).

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

**Insufficienza renale**

Cefixima deve essere somministrata con cautela in pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non vi sono sufficienti dati relativi all'uso di cefixima in

bambini ed adolescenti con insufficienza renale: l'uso della cefixima non è raccomandato in questi gruppi di pazienti .

La funzionalità renale deve essere monitorata durante la terapia combinata con cefixima ed antibiotici aminoglicosidici, polimixina B, colistina o dosi elevate di diuretici dell'ansa (ad es. furosemide) a causa della possibilità di una compromissione renale addizionale. Questo riguarda in particolare i pazienti che già presentano una funzionalità renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con cefixima alle dosi raccomandate (400 mg) può alterare significativamente la normale flora del colon e portare ad una superinfezione con *Clostridium*. Gli studi indicano che una tossina prodotta dal *Clostridium difficile* è la causa principale della diarrea associata agli antibiotici.

In pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo l'uso di cefixima, si deve considerare il rischio di colite pseudomembranosa pericolosa per la vita. L'uso di cefixima deve essere sospeso e deve essere istituito un trattamento appropriato. L'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato di cefixima può dar luogo a super-crescita di organismi non sensibili.

Sono stati segnalati casi di gravi reazioni avverse cutanee come sindrome di ipersensibilità da farmaco (DRESS) o reazioni cutanee bollose (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson) in pazienti trattati con cefixima (vedere paragrafo 4.8). Quando si verificano tali reazioni, il trattamento con cefixima deve essere immediatamente interrotto.

#### Lecitina di soia

Cefixima Aurobindo contiene soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

La nifedipina, un calcio-antagonista, può aumentare la biodisponibilità della cefixima fino al 70%.

La somministrazione di cefixima può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali. Pertanto si raccomanda di adottare misure contraccettive non-ormonali supplementari.

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

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

Falsi positivi del test di Coombs sono stati segnalati durante il trattamento con cefalosporine, pertanto si deve tenere presente che un test di Coombs positivo può essere dovuto al farmaco.

False reazioni positive per la presenza di chetoni nelle urine possono verificarsi con test che utilizzano nitroprussiato ma non con quelli che utilizzano nitroferricianide.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza:

Non si dispone di dati adeguati sull'uso di cefixima nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti indesiderati su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, questi hanno anche mostrato che la cefixima raggiunge l'embrione/feto attraverso la placenta.

Come misura precauzionale, cefixima deve essere usata in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del profilo rischio/beneficio da parte del medico.

#### Allattamento:

Non è noto se la cefixima venga escreta nel latte materno. Studi sugli animali hanno mostrato escrezione di cefixima nel latte. Si deve prendere una decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con cefixima, tenendo presente il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con cefixima per la madre. Tuttavia fino a quando non sarà disponibile un'ulteriore esperienza clinica, Cefixima non deve essere prescritta a donne che allattano.

#### Fertilità:

Studi sulla riproduzione eseguiti nel topo e nel ratto non hanno rivelato evidenze di fertilità compromessa (vedere paragrafo 5.3).

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

Cefixima Aurobindo non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate sotto in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come:

*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)*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Superinfezioni batteriche, superinfezioni fungine	Raro
	Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Raro
	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Molto raro
	trombocitosi, neutropenia	Non nota
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	Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	Eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4.), eritema multiforme	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose, piressia	Raro
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Raro
	Aumento della creatinina ematica	Molto raro
	Test di Coombs diretto e indiretto positivo (vedere paragrafo 4.4)	Non nota

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza di sovradosaggio con cefixima.

Le reazioni avverse con dosaggi fino a 2 g di cefixima in soggetti normali riflettono quelle segnalate in soggetti trattati con il dosaggio raccomandato. Nel sovradosaggio può essere indicata la lavanda gastrica. Non esiste un antidoto specifico. L'emodialisi o la dialisi peritoneale non rimuovono dal circolo sanguigno la cefixima in quantità significative.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: cefalosporine di terza generazione, codice ATC: J01DD08

#### **Meccanismo d'azione**

Cefixima è un agente antibatterico della classe delle cefalosporine. Come le altre cefalosporine, la cefixima esercita l'attività antibatterica legandosi e inibendo l'azione delle proteine che si legano alle penicilline coinvolte nella sintesi della parete cellulare (PBP 3, 1a e 1b). Questo causa l'interruzione della biosintesi della cellula batterica che porta alla lisi della cellula batterica ed alla sua morte.

#### **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 aumentato (ESBL) e/o dell'enzima codificato nei cromosomi (AmpC) che può essere indotto o de-represso in alcune specie aerobiche Gram-negative
- Ridotta affinità alle proteine che legano la penicillina
- Ridotta permeabilità della membrana esterna negli organismi Gram-negativi che restringe l'accesso di cefixima alle proteine che legano le penicilline
- Pompe di efflusso del farmaco.

Diversi 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 betalattamici e/o antibatterici delle altre classi.

### Breakpoint

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (Gennaio 2013) per la cefixima, sono:

- *H. influenzae*: sensibile  $\leq 0.12^*$  mg/L, resistente  $> 0.12$  mg/l
- *M. catarrhalis*: sensibile  $\leq 0.5$  mg/L, resistente  $> 1.0$  mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensibile  $\leq 0.12$  mg/L, resistente  $> 0.12$  mg/l
- *Enterobacteriaceae*: sensibile  $\leq 1.0$  mg/L, resistente  $> 1.0$  mg/l (solo per infezioni non complicate delle vie urinarie).
- Breakpoint non correlati a specie: dati insufficienti.

\*Isolati con valori di MIC al di sopra del breakpoint sensibile sono molto rari o non sono stati ancora segnalati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su qualsiasi di questi isolati devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Gli isolati confermati con valori di MIC al di sopra del breakpoint di resistenza attuale devono essere riportati come resistenti, fino a che non vi sia evidenza sulla risposta clinica.

### Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie 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.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Aerobi, Gram positivi:</b> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobi, Gram negativi:</b> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
<b>Specie per le quali la resistenza può essere un problema</b>
<b>Aerobi, Gram positivi:</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Aerobi, Gram negativi:</b> <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> §
<b>Specie intrinsecamente resistenti</b>
<b>Aerobi, Gram positivi:</b> <i>Enterococchi</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediate and -resistant) <i>Staphylococcus spp.</i>
<b>Aerobi, Gram negativi</b> <i>Pseudomonas species</i>

### **Altri micro-organismi**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Clostridium difficile*

*Bacteroides fragilis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma* spp.

*Staphylococcus aureus*<sup>+</sup>

+ Cefixima possiede una scarsa attività contro gli stafilococchi (indipendentemente dalla sensibilità alla meticillina)

\$ Sensibilità naturale intermedia

% I ceppi produttori di ESBL (extended spectrum beta-lactamase) sono sempre resistenti.

& Velocità di resistenza < 10% in pazienti isolati o in femmine con cistite non complicata, altrimenti ≥ 10%.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

La biodisponibilità orale assoluta della cefixima è nell'intervallo del 40-50%. 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 interamente legata alla frazione dell'albumina, la frazione libera media è del 30%. Il legame con le proteine della cefixima nel siero umano è dipendente dalla concentrazione solo a concentrazioni molto elevate, che non si osservano dopo dosaggi clinici.

Da studi *in vitro*, concentrazioni sieriche o urinarie di 1 mcg/ml o maggiori, sono 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 ed in pediatria, si trovano tra 1,5 e 3 mcg/ml. Dopo dosaggi multipli l'accumulo di cefixima è scarso o nullo.

### Biotrasformazione:

La farmacocinetica di cefixima in pazienti anziani sani (età > 64 anni) e volontari giovani (11-35 anni) è paragonabile alla somministrazione di dosi da 400 mg una volta al giorno per 5 giorni. I valori medi di  $C_{max}$  e AUC erano lievemente maggiori nei pazienti anziani. Ai pazienti anziani può essere somministrata la stessa dose della popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).

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

Il trasferimento di cefixima marcata con C14 da ratti che allattano la loro prole attraverso il latte materno è quantitativamente modesto (circa l'1,5% del contenuto corporeo di cefixima della madre è stato trovato nei lattanti). Non sono disponibili dati sull'escrezione di cefixima nel latte umano.

### **Relazione farmacocinetica/farmacodinamica**

In studi di farmacocinetica/farmacodinamica è stato dimostrato che il tempo in cui la concentrazione plasmatica di cefixima supera la MIC dell'organismo infettante meglio si correla all'efficacia.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non vi sono risultati da studi di tossicità cronica che suggeriscano che effetti indesiderati 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 alterata fertilità 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**

*Nucleo della compressa:*

Calcio fosfato dibasico anidro  
Amido pre-gelatinizzato (amido di mais)  
Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

*Rivestimento:*

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato  
Titanio diossido  
Talco  
Lecitina di soia  
Gomma Xanthan

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cefixima Aurobindo è disponibile in confezioni blister in PVC/PA/Alluminio/PVC/foglio d'alluminio e in confezione in flacone in HDPE con chiusura in polipropilene contenente gel di silice come essiccante.

Confezioni:

Confezioni blister:

400 mg: 5, 6, 7, 8, 12 e 30 compresse rivestite con film

Confezioni in flaconi in HDPE: 20 e 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
Via San Giuseppe, 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

AIC n. 044331015 - "400 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331027 - "400 mg compresse rivestite con film " 6 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331039 - "400 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331041 - "400 mg compresse rivestite con film " 8 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331054 - "400 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331066 - "400 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister  
PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 044331078 - "400 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 044331080 - "400 mg compresse rivestite con film " 500 compresse in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**