

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XIFIA 400 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di cefixima (come cefixima triidrata).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

\* Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore da bianco a bianco crema, con una linea di incisione su un lato della compressa.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Le dimensioni di ogni compressa sono di circa 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

XIFIA è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da microrganismi sensibili (vedere paragrafo 5.1):

Esacerbazioni acute della bronchite cronica (AECB)

Otite media acuta

Cistite acuta non complicata

Pielonefrite non complicata.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Adulti**

La dose raccomandata negli adulti è di 400 mg/die come dose singola, o suddivisi in due dosi uguali di 200 mg ogni 12 ore.

##### **Anziani**

I pazienti anziani possono assumere la stessa dose raccomandata per gli adulti. Si deve valutare la funzionalità renale e, in presenza di grave insufficienza renale, la dose deve essere aggiustata (vedere "Insufficienza renale") (vedere punto precedente e paragrafo 4.4).

##### **Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni**

Devono essere trattati con la dose raccomandata per gli adulti (400 mg/die come dose singola, o suddivisi in due dosi uguali di 200 mg ogni 12 ore).

### **Bambini di età inferiore a 12 anni**

La forma farmaceutica in compresse non è indicata nei bambini di età inferiore a 12 anni.

### **Insufficienza renale**

La cefixima può essere somministrata in presenza di compromissione della funzionalità renale. La dose e il regime di trattamento normali possono essere prescritti ai pazienti con clearance della creatinina pari o superiore a 20 mL/min. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 mL/min, si raccomanda di non superare una dose di 200 mg una volta al giorno. La dose e il regime di trattamento nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale cronica ambulatoriale o emodialisi devono seguire la stessa raccomandazione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 mL/min.

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso della cefixima nelle fasce d'età dei pazienti pediatrici e degli adolescenti che presentano insufficienza renale. Pertanto, l'uso della cefixima non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

### **Durata del trattamento**

Il ciclo normale di trattamento è 7 giorni. Può essere prolungato fino a 14 giorni in base alla severità dell'infezione.

In presenza di cistite acuta non complicata nelle donne, il periodo di trattamento è di 1-3 giorni.

### Modo di somministrazione

Le compresse di XIFIA sono esclusivamente per uso orale. XIFIA deve essere assunto con una quantità sufficiente d'acqua. La compressa può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri antibiotici cefalosporinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La cefixima deve essere somministrata con cautela ai pazienti che hanno manifestato ipersensibilità ad altri medicinali. Le cefalosporine devono essere somministrate con cautela ai pazienti sensibili alla penicillina, poiché c'è qualche evidenza di allergicità crociata parziale fra penicilline e cefalosporine.

I pazienti hanno manifestato severe reazioni (compresa l'anafilassi) ad entrambe le classi di farmaci. È richiesta particolare cautela nei pazienti che hanno manifestato reazioni allergiche alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici, in quanto possono verificarsi reazioni crociate (per le controindicazioni relative a reazioni note da ipersensibilità, vedere paragrafo 4.3).

Se si manifestano reazioni da ipersensibilità o reazioni anafilattiche dopo la somministrazione della cefixima, l'uso del medicinale deve essere sospeso immediatamente e si devono instaurare opportune misure d'emergenza.

### **Insufficienza renale**

La cefixima deve essere somministrata con cautela in pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso della cefixima nelle fasce d'età dei pazienti pediatrici e degli adolescenti che presentano insufficienza renale. Pertanto, 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 alla dose raccomandata (400 mg) può alterare significativamente la normale flora del colon e portare ad una iperproliferazione di Clostridium. Studi indicano che una tossina prodotta dal Clostridium difficile è la causa primaria della diarrea associata agli antibiotici. Nei pazienti che manifestano grave diarrea persistente durante o dopo l'uso della cefixima, si deve tenere presente il rischio di una colite pseudomembranosa potenzialmente letale. L'uso della cefixima deve essere sospeso e si devono instaurare opportune misure di trattamento. L'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato di cefixima può promuovere l'iperproliferazione di microrganismi non sensibili.

Gravi reazioni cutanee, come la sindrome da ipersensibilità a farmaci (sindrome DRESS, rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica) o reazioni cutanee bollose (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson) sono state segnalate in pazienti trattati con cefixima (vedere paragrafo 4.8). Se tali reazioni si manifestano, interrompere immediatamente l'uso della cefixima.

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

La somministrazione concomitante di sostanze potenzialmente nefrotossiche (come antibiotici aminoglicosidici, 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 %.

Come con altre cefalosporine, è stato osservato un aumento del tempo di protrombina in alcuni pazienti. Pertanto è richiesta cautela nei pazienti in terapia anticoagulante.

Reazioni falso-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 glucosio ossidasi.

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

Una reazione falso-positiva per la presenza di chetoni nelle urine può verificarsi con test che utilizzano nitroprussiato, ma non in quelli con nitroferricianuro.

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

##### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della cefixima nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di XIFIA durante la gravidanza, a meno che il medico non lo consideri essenziale.

##### Allattamento

Non è noto se la cefixima sia escreta nel latte materno. Studi non clinici hanno mostrato escrezione di cefixima nel latte animale. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con cefixima tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Tuttavia, fino a quando non sarà disponibile un'ulteriore esperienza clinica, XIFIA non deve essere prescritto a donne che allattano.

##### Fertilità

Studi di riproduzione effettuati su topi e ratti non indicano effetti dannosi relativamente alla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

XIFIA non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- 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 ( $< 1/10.000$ ) e
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classificazioni per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/10</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>non nota (la frequenza non può essere definita sulla</b>
---	--	--	--	--	---

					<b>base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni			Superinfezione batterica, superinfezione fungina	Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie del sistema emolinfopoiatico			Eosinofilia	Leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia emolitica	Trombocitosi, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Shock anafilattico, malattia da siero	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Vertigini	Iperattività psicomotoria	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale, nausea, vomito	Flatulenza		
Patologie epatobiliari				Epatite, ittero colestatico.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Edema angioneurotico, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome

					DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eritema multiforme
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra zione			Infiammazi one delle mucose, piressia		
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici (transamin asi, fosfatasi alcalina)	Aumento dell'urea ematica	Aumento della creatinina ematica	Test di Coombs diretto ed indiretto positivi (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza di sovradosaggio con cefixima. Le reazioni avverse osservate con dosi fino a 2 g di cefixima in soggetti sani non differiscono dal profilo osservato in pazienti trattati con le dosi raccomandate. In caso di sovradosaggio può essere indicata la lavanda gastrica. Non esistono antidoti specifici. La cefixima non viene eliminata dal circolo in quantità significative mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

### **Meccanismi di resistenza**

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

- Idrolisi da parte delle beta-lattamasi ad ampio spettro e/o di enzimi a codificazione cromosomica (AmpC), che possono essere indotti o inibiti in alcune specie aerobiche Gram negative
- Ridotta affinità alle proteine che legano la penicillina
- Ridotta permeabilità della membrana esterna in certi organismi Gram negativi che limita l'accesso 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 o meccanismi presenti, i batteri possono esprimere resistenza crociata a diversi o a tutti i farmaci beta-lattamici e/o antibatterici delle altre classi.

### **Breakpoint**

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

- *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 di evidenza insufficienti.

\*Isolati con valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non sono stati ancora segnalati. I test di identificazione e sensibilità agli agenti antimicrobici su tali isolati devono essere ripetuti e, se il risultato viene confermato, l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Gli isolati devono essere segnalati come resistenti fino a quando non sarà disponibile l'evidenza di una risposta clinica per gli isolati confermati con valori di MIC superiori all'attuale breakpoint di resistenza.

### Sensibilità

La prevalenza della resistenza può variare in funzione delle aree geografiche e nel tempo per specie selezionate e le informazioni locali sulla resistenza sono auspicabili, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al consiglio di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezioni, risulta discutibile.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi, Gram positivi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>

<u>Aerobi, Gram negativi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
<b>Specie per le quali la resistenza può essere un problema</b>
<u>Aerobi, Gram positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u>Aerobi, Gram negativi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> \$ <i>Enterobacter cloacae</i> \$ <i>Escherichia coli</i> % & <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morgani</i> \$ <i>Serratia marcescens</i> \$
<b>Specie intrinsecamente resistenti</b>
<u>Aerobi, Gram positivi:</u> <i>Enterococchi</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillino-intermedio e -resistente) <i>Staphylococcus spp.</i> <u>Aerobi, Gram negativi</u> <i>Pseudomonas species</i> <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>

+ La cefixima esplica scarsa attività verso gli stafilococchi (a prescindere dalla sensibilità alla meticillina).

\$ Sensibilità naturale intermedia.

% I ceppi produttori di beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) sono sempre resistenti.

& Tasso di resistenza < 10 % in isolati di pazienti di sesso femminile con cistite non complicata, in caso contrario > 10 %

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta della cefixima è compresa nell'intervallo 40-50 %. L'assorbimento non viene significativamente modificato dalla presenza di cibo. La cefixima può pertanto essere assunta 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 di albumina, la frazione libera media è di circa il 30 %. Il legame della cefixima con le proteine nel siero umano è concentrazione-dipendente solo a concentrazioni molto elevate, che non si osservano in seguito alla somministrazione di dosaggi clinici.

Da studi *in vitro*, concentrazioni nel siero o nelle urine di 1 mcg/mL o superiori sono considerate adeguate per i patogeni più comuni contro i quali la cefixima è attiva. Di regola, i livelli sierici di picco dopo le dosi raccomandate negli adulti e nella popolazione pediatrica sono compresi tra 1,5 e 3 mcg/mL. Dopo somministrazioni multiple l'accumulo di cefixima è scarso o nullo.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

La cefixima viene prevalentemente eliminata nelle urine in forma immodificata. La filtrazione glomerulare viene considerata come il meccanismo predominante. Non sono stati isolati metaboliti di cefixima da siero o urine umani.

Il trasferimento di cefixima marcata con  $^{14}C$  da ratti che allattano la loro prole con 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.

Il trasferimento placentare di cefixima era scarso in femmine di ratto gravide trattate con cefixima marcata.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Negli studi sul rapporto PK/PD, è stato dimostrato che il parametro che fornisce la migliore correlazione con l'efficacia è il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche di cefixima superano la concentrazione minima inibente (MIC) dell'organismo infettante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono risultati derivati da studi di tossicità cronica che suggeriscano la possibilità del verificarsi di effetti indesiderati a tutt'oggi sconosciuti nell'uomo. Inoltre, dagli studi *in vivo* e *in vitro* non sono emerse indicazioni di una potenziale mutagenicità. Non sono stati condotti studi a lungo termine sulla carcinogenesi. Dagli studi di riproduzione, condotti in topi e ratti a dosi fino a 400 volte la dose usata nell'uomo, non sono emerse evidenze di alterata fertilità o danno al feto dovuti alla cefixima. Nel coniglio, non sono state rilevate evidenze di effetti teratogeni a dosi fino a 4 volte la dose usata nell'uomo; è stata osservata un'elevata incidenza di aborti e di morti materne, che è una conseguenza prevista della nota sensibilità dei conigli ai cambiamenti indotti dagli antibiotici sulla microflora intestinale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Calcio fosfato dibasico diidrato

Amido pregelatinizzato

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa 5 cP (E464)

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister trasparente di PVC/PVDC/Al. Ogni blister contiene 5 o 7 compresse.

La scatola di cartone litografata contiene 1 blister con 5 compresse (5 compresse) o 1 blister con 7 compresse (7 compresse) o 2 blister con 5 compresse (10 compresse) e il foglio illustrativo.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

INN-FARM d.o.o.  
Maleševa ulica 14  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

042132011 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER

PVC/PVDC/AL

042132023 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER

PVC/PVDC/AL

042132035 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER

PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2014

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