

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefixima Aurobindo Italia 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione ricostituita contengono cefixima triidrato, equivalenti a 100 mg di cefixima.

Eccipienti con effetti noto: saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere essiccata: Polvere di colore da biancastro a giallo pallido.

Dopo ricostituzione: Sospensione di colore da biancastro a giallo pallido al sapore di fragola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefixima Aurobindo Italia è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni causate da microrganismi sensibili nei bambini al di sopra dei 6 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Esacerbazione acuta della bronchite cronica
- Otite media acuta o ricorrente
- Pielonefrite senza complicazioni
- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni delle basse vie urinarie nei bambini al di sopra dei 3 anni di età e diverse da uno stato infettivo grave

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini al di sotto dei 12 anni di età

Cefixima Aurobindo Italia 8 mg/kg di peso corporeo/die, come dose singola o suddiviso in due dosi ogni 12 ore.

Il dosaggio raccomandato è:

La dose per la somministrazione viene indicata, in base al peso del bambino, sullo stantuffo della pipetta. Leggere direttamente la scala graduata della pipetta in kg. Da qui, la tacca indicata è la dose da somministrare. Le tacche della scala graduata corrispondono al peso del bambino in kg da 1 kg a 25 kg, con

intervalli tra le tacche di 1 kg (4 mg) ciascuno. Sono necessarie due dosi al giorno. Ad esempio, la tacca 10 kg è la dose da somministrare per un bambino di 10 kg due volte al giorno.

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

Per gli adolescenti e gli adulti senza problemi di deglutizione, si raccomanda l'uso di cefixima in compresse.

Insufficienza renale

Cefixima può essere somministrata in presenza di funzionalità renale compromessa. La dose e lo schema di trattamento normali possono essere usati in pazienti con clearance della creatinina di 20 ml/minuto o superiore. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/minuto/1,73 m², si raccomanda di non superare una dose di 200 mg una volta al giorno. Nei bambini al di sotto dei 12 anni di età con clearance della creatinina < 20 ml/minuto/1,73 m² deve essere somministrata una dose di 4 mg di cefixima per kg di peso corporeo solo una volta al giorno. La dose e lo schema nei pazienti in dialisi peritoneale cronica ambulatoriale o in emodialisi, deve seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/minuto.

Durata del trattamento

Il ciclo di trattamento abituale è di 7 giorni. Può essere prolungato fino a 14 giorni a seconda della gravità dell'infezione.

Per le cistite acuta senza complicazioni nelle donne, il periodo di trattamento è di 1-3 giorni.

Modo di somministrazione

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

Cefixima 10 mg/5 ml polvere per sospensione orale è solo per uso orale. La sospensione ricostituita deve essere somministrata non diluita prima o durante il pasto (vedere paragrafo 5.2).

Per un corretto dosaggio, con il flacone viene fornita una siringa di plastica per somministrazione orale (25 kg). Una siringa di plastica per somministrazione orale (25 kg) contiene l'equivalente di 100 mg di cefixima.

L'assorbimento della cefixima non è significativamente influenzato dalla presenza di cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, 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

Ipersensibilità alle penicilline

Cefixima deve essere somministrata con cautela in pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri farmaci. Le cefalosporine devono essere somministrate 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 (per le controindicazioni dovuta all'ipersensibilità crociata vedere paragrafo 4.3).

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

Pazienti con funzione renale compromessa

Cefixima deve essere somministrata con cautela in pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Colite pseudomembranosa

Il trattamento con cefixima alla dose raccomandata (400 mg) può alterare in maniera significativa 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. Nei pazienti che sviluppano diarrea grave e persistente 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 deve essere sospeso e si devono instaurare appropriate misure di trattamento. L'uso di medicinali che inibiscono la peristalsi intestinale è controindicato (vedere paragrafo 4.8).

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

Gravi reazioni avverse cutanee

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

Uso pediatrico

Cefixima non deve essere somministrata nei neonati pretermine e nei neonati.

Somministrazione con altri medicinali

La funzione 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).

L'uso di cefixima può portare a vomito e diarrea (vedere paragrafo 4.8). In questo caso, l'efficacia di questo e/o di altri medicinali per via orale (come i contraccettivi orali) può essere compromessa.

Cefixima Aurobindo Italia 100 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene saccarosio. I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o carenza di saccarosio-isomaltasi non devono prendere 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 bloccante dei canali del calcio, può aumentare la biodisponibilità di cefixima fino al 70%.

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

Possono verificarsi false reazioni positive per la presenza di glucosio nelle urine 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.

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

Possono verificarsi false reazioni positive per la presenza di chetoni nelle urine con test che usano nitroprussiato ma non con quelli che usano nitroferrocianuro.

Problemi particolari di squilibrio dell'INR

Nei pazienti trattati con antibiotici sono stati segnalati molti casi di aumento dell'attività dell'anticoagulante orale. Il contesto di marcata infezione o infiammazione, l'età e la condizione generale del paziente sembrano essere dei fattori di rischio. In queste circostanze, sembra difficile distinguere tra la patologia infettiva e il suo trattamento nello squilibrio dell'INR. Tuttavia, alcune classi di antibiotici sono maggiormente coinvolte: tra questi i fluorochinoloni, i macrolidi, le cicline, il cotrimoxazolo e alcune cefalosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non si dispone di dati adeguati sull'uso di cefixima nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, cefixima non deve essere usata in gravidanza a meno che ciò non sia considerato indispensabile dal medico.

Allattamento

Non è noto se la cefixima venga escreta nel latte materno. Studi non clinici hanno mostrato escrezione di cefixima nel latte animale. Si deve prendere una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno 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, la cefixima non deve essere prescritta a donne che allattano.

Fertilità

Studi sulla riproduzione eseguiti nei topi e nei ratti non indicano effetti dannosi rispetto alla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Cefixima non ha effetti noti sulla capacità di guidare veicoli e 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).

Classificazione	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota (la
-----------------	--------	------------	------	------------	--------------

per sistemi e organi	≥1/100, <1/10	≥1/1.000, <1/100	≥1/10.000, <1/1.000	<1/10.000	frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Superinfezione batterica, superinfezione fungina	Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico			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	Vertigine	Iperattività psicomotoria	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale, nausea, vomito	Flatulenza		
Patologie epatobiliari				Epatite, ittero colestatico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Edema angioneurotico, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eritema multiforme
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Infiammazione delle mucose, piressia		
Esami diagnostici		Enzimi epatici aumentati (transaminasi, fosfatasi alcalina)	Urea ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata	Test di Coombs diretti e indiretti 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non c'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. La lavanda gastrica può essere indicata in caso di sovradosaggio. Non esiste un antidoto specifico. L'emodialisi o la dialisi peritoneale non eliminano dalla circolazione quantità rilevanti della cefixima.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: cefalosporine di terza generazione, Codice ATC: J01DD08.

Meccanismo d'azione

La cefixima è un antibiotico appartenente alla classe delle cefalosporine. Come le altre cefalosporine, la cefixima esercita l'attività antibatterica legandosi ed inibendo l'azione delle proteine che legano le 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(i) meccanismo(i) presente(i), i batteri possono presentare resistenza crociata a diversi o a tutti i farmaci beta-lattamici e/o ai farmaci antibatterici delle altre classi.

Breakpoints

I valori soglia clinici della concentrazione minima inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (Gennaio 2015) 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);
- 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.

Organismi comunemente sensibili	
<u>Aerobi, Gram-positivi:</u>	Streptococcus pyogenes
<u>Aerobi, Gram-negativi:</u>	Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis %
Organismi per quali la resistenza acquisita può essere problematica	
<u>Aerobi, Gram-negativi:</u>	Citrobacter freundii ^{\$} Enterobacter cloacae ^{\$} Escherichia coli % & Klebsiella oxytoca % Klebsiella pneumoniae % Morganella morgani ^{\$} Serratia marcescens ^{\$}
Organismi intrinsecamente resistenti	
<u>Aerobi, Gram-positivi:</u>	Enterococchi Streptococcus pneumoniae Staphylococcus spp.
<u>Aerobi, Gram-negativi:</u>	Pseudomonas species
<u>Altri micro-organismi:</u>	Chlamydia spp. Chlamydophila spp. Clostridium difficile Bacteroides fragilis Legionella pneumophila Mycoplasma spp.

^{\$} Sensibilità intermedia naturale.

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

& Percentuale di resistenza <10% negli isolati di pazienti di sesso femminile con cistite senza complicazioni, altrimenti >10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità 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 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 mcg/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 mcg/l. Dopo somministrazioni multiple l'accumulo di cefixima è scarso o nullo.

Metabolismo ed eliminazione

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. Gli anziani possono usare la stessa dose della popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).

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 C^{14} 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 basso nelle femmine gravide di ratto trattate con la cefixima marcata.

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 nei topi e nei 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

Saccarosio
Silice colloidale anidra
Gomma xanthan
Aroma di fragola guarana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere essiccata: 2 anni.

Sospensione ricostituita: Conservare a temperatura inferiore ai 25°C per un periodo massimo di 14 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere essiccata: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Sospensione ricostituita: Conservare per un periodo massimo di 14 giorno se conservato a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Disponibile in flaconi in vetro ambrato o in contenitori in HDPE, chiusi con chiusura in polipropilene a prova di bambino con una marcatura ad anello.

Confezioni: confezioni da 40 ml e 100 ml (corrispondente alla sospensione ricostituita).

Con ciascuna confezione viene fornita una siringa di plastica da 5 ml graduata da 1 kg a 25 kg per il corretto dosaggio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

40 ml sospensione orale:

Per ricostituire la sospensione aggiungere acqua fino a circa metà della marcatura ad anello di 40 ml e agitare vigorosamente. Aggiungere altra acqua fino alla marcatura ad anello di 40 ml del flacone e agitare vigorosamente per ottenere una sospensione con dispersione uniforme.

100 ml sospensione orale:

Per ricostituire la sospensione aggiungere acqua fino a circa metà della marcatura ad anello di 100 ml e agitare vigorosamente. Aggiungere altra acqua fino alla marcatura ad anello di 100 ml del flacone e agitare vigorosamente per ottenere una sospensione con dispersione uniforme.

Gettare qualsiasi porzione non utilizzata dopo 14 giorni. Tenere il flacone chiuso ermeticamente e agitare bene prima dell'uso.

La diluizione della sospensione non è raccomandata.

I residui della soluzione antibiotica e tutti i materiali usati per la somministrazione 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

047003013 - "100 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in vetro da 40 ml con siringa graduata
047003025 - "100 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in vetro da 100 ml con siringa graduata
047003037 - "100 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 contenitore in HDPE da 40 ml con siringa graduata
047003049 - "100 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 contenitore in HDPE da 100 ml con siringa graduata

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/03/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26/03/2019

Agenzia Italiana del Farmaco