

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cefixima Neocef 100 mg/5 ml PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada colher medida de suspensão reconstituída (5 ml) contém 100 mg de cefixima (sob a forma de cefixima tri-hidratada).

Excipientes:

Sacarose - Após reconstituição, cada 5 ml de suspensão contém 1,25 g

Aspartamo - Após reconstituição, cada 5 ml de suspensão contém 2,5 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cefixima Neocef, cefalosporina de 3^a geração, está indicada no tratamento de infecções graves ou refractárias à terapêutica de 1^a linha, quando causadas por bactérias sensíveis.

A cefixima está indicada no tratamento das seguintes infecções causadas por microrganismos sensíveis: otite média aguda, infecções do tracto respiratório superior (faringite, amigdalite, sinusite aguda), infecções do tracto respiratório inferior (bronquiectasia infectada, exacerbação aguda da bronquite crónica, pneumonia), uretrite e cervicite gonocócica não complicada.

4.2 Posologia e modo de administração

A absorção da cefixima não é significativamente modificada pela presença de alimentos, pelo que o medicamento poderá ser administrado com uma refeição.

A posologia habitualmente recomendada é 8 mg/kg, diariamente, de 24 em 24 horas.

Em termos de forma farmacêutica, geralmente, a posologia é a seguinte:

Crianças dos 2 aos 4 anos: de 24 em 24 horas, 1 colher-medida, ou de 12 em 12 horas, ½ colher-medida.

Crianças dos 5 aos 8 anos: de 24 em 24 horas, 2 colheres-medida, ou de 12 em 12 horas, 1 colher-medida.

Crianças dos 9 aos 12 anos: de 24 em 24 horas, 3 colheres-medida, ou de 12 em 12 horas, 1 ½ colheres-medida.

Doentes com insuficiência renal: O medicamento pode ser administrado a doentes com insuficiência renal. Nos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 20 ml/min, utilizar as doses indicadas acima; se a depuração da creatinina for inferior a 20ml/min convém não exceder metade da dose indicada por dia. Esta dose também não deve ser excedida nos doentes em diálise peritoneal crónica ou em hemodiálise, uma vez que a cefixima é muito lentamente retirada da circulação por diálise.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes e, de uma maneira geral, aos antibióticos beta lactâmicos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica deve proceder-se à realização de culturas bacterianas com o objectivo de isolar o microorganismo envolvido, podendo, no entanto, a terapêutica ser iniciada enquanto se aguardam os resultados, que permitirão um eventual ajuste, quando necessário.

É igualmente imprescindível, que antes do início da terapêutica com cefixima, se investigue a possível existência de antecedentes de hipersensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos. O tratamento com CEFIXIMA NEOCEF não é recomendado a doentes que já tenham apresentado reacções de hipersensibilidade ao grupo das cefalosporinas, à penicilina e antibióticos beta-lactâmicos em geral. A administração de um medicamento do grupo das cefalosporinas a um doente com história prévia de sensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos poderá desencadear uma reacção cruzada, descrita até 10% dos casos.

Se ocorrer uma reacção alérgica à CEFIXIMA NEOCEF dever-se-á suspender o tratamento de imediato. Em caso de reacção de hipersensibilidade aguda grave, medidas de suporte de vida e administração de adrenalina serão necessárias.

Em caso de tratamento prolongado dever-se-á ter em consideração a possibilidade de surgirem microrganismos resistentes.

O tratamento com antibióticos de largo espectro, incluindo cefalosporinas como a cefixima, alteram a flora comensal do cólon podendo ocorrer um sobrecrescimento de microorganismos não sensíveis, entre eles o *Clostridium difficile*, cuja toxina é responsável por um quadro clínico de diarreia associada à antibioterapia, incluindo a colite pseudomembranosa. Os doentes com diarreia, durante ou mesmo após a antibioterapia, deverão ser submetidos a investigação e a diagnóstico diferencial. Confirmando-se colite pseudomembranosa, deve suspender-se o tratamento com cefixima, se necessário, recorrer a medidas de suporte hidroelectrolítico, antibioterapia recomendada e suplemento proteico. Em doentes com antecedentes de patologia gastrointestinal (nomeadamente colite), o tratamento com cefixima deverá ser ponderado com precaução.

Cefixima Neocef 100 mg/5 ml pó para suspensão oral contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Cefixima Neocef 100 mg/5 ml pó para suspensão oral contém aspartamo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antiácidos

Os antiácidos não interferem na absorção da cefixima.

Inibidores da reabsorção tubular

Os inibidores da reabsorção tubular, como o probenecide, podem dificultar a excreção urinária da cefixima, aumentando os valores da C_{max} e da AUC₂₄.

Salicilatos e outros AINEs

Os salicilatos e outros anti-inflamatórios não esteróides podem deslocar a cefixima da sua ligação às proteínas plasmáticas, aumentando assim as concentrações da fracção livre.

Carbamazepina

A administração concomitante de cefixima e carbamazepina, poderá resultar na elevação dos níveis da carbamazepina.

Varfarina/Anticoagulantes

Durante a administração concomitante de cefixima com varfarina/anticoagulantes, surgiram casos de elevação do tempo de protrombina, com ou sem evidência clínica de hemorragia.

Interferência com os testes laboratoriais

Podem observar-se falsos positivos no doseamento da glucose na urina por reagentes cúpricos, mas não pelos que utilizam a glicoxidase. O teste de Coombs pode também apresentar-se falsamente positivo, como sucede com a generalidade das cefalosporinas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Embora a experiência animal não sugira qualquer tipo de toxicidade durante a gravidez, a inocuidade da cefixima durante a gravidez na espécie humana não está ainda esclarecida. Também não é conhecida em que medida a cefixima passa para o leite materno. Desta forma, a cefixima não deve ser utilizada durante a gravidez e a lactação, salvo se o médico considerar essencial a sua utilização.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cefixima Neocef sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A cefixima é habitualmente muito bem tolerada, tanto no adulto como nas crianças. A maior parte dos efeitos indesejáveis que se podem observar são moderados e transitórios.

Hipersensibilidade:

Em menos de 0,1% dos doentes pode ocorrer choque e possíveis reacções anafilácticas (dispneia, angioedema, urticária, etc).

Raramente, é possível o aparecimento de rash, eritema, prurido, febre e edema.

Dermatológicos:

Em menos de 0,1% dos doentes, podem ocorrer reacções dermatológicas como Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise tóxica epidérmica (Síndrome de Lyell).

Hematológicos:

Em menos de 0,1% dos doentes é possível a ocorrência de reacções hematológicas como agranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Pode ocorrer eosinofilia e granulocitopenia. Foi também relatada a ocorrência de pancitopenia com outras cefalosporinas.

Renais:

Em menos de 0,1% dos doentes, pode ocorrer insuficiência renal aguda. Pode verificar-se aumento dos compostos nitrogenados.

Gastrointestinais:

Em menos de 0,1% dos doentes é possível a ocorrência de colite pseudomembranosa. Pode ocorrer diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, sensação de distensão abdominal e obstipação.

Hepáticos:

É possível a ocorrência de icterícia. Pode verificar-se um aumento de ALT e AST.

Respiratórios:

Em menos de 0,1% dos doentes foram descritos casos de pneumonia intersticial.

Sistema genito-urinário: Candidíase, prurido genital, vaginite.

Psiconeurológicos: Cefaleias e vertigens

Outros efeitos indesejáveis:

Raramente podem ocorrer artralguas

Também raramente, é possível o aparecimento de sinais de deficiência de vitamina k (hipoprotrombinémia) e vitamina B (glossite, estomatite, anorexia, nevrite, etc).

4.9 Sobredosagem

Não há informação de casos de sobredosagem. Doses de 2 g a adultos saudáveis provocaram efeitos gastrointestinais moderados do tipo dos observados com doses terapêuticas. Em caso de intoxicação aguda é de esperar o aparecimento de diarreia, vômitos e dores abdominais.

Não são conhecidos antídotos. Poderá proceder-se a lavagem gástrica, se a ingestão tiver ocorrido há menos de 2 horas, e deverá hidratar-se o doente, reequilibrando-o electroliticamente se tal for necessário. A diálise peritoneal e a hemodiálise não retiram do sangue quantidades clinicamente significativas do antibiótico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.3 Cefalosporinas de 3ª geração.

Código ATC: J01DA23 CEFIXIME

A cefixima é uma cefalosporina de 3ª geração. Como antibiótico beta lactâmico que é, actua por inibição da síntese da parede bacteriana, classificando-se como um antibiótico bactericida. Devido à introdução de um radical carboximetoximino na posição 7 do núcleo cefémico, a cefixima apresenta uma elevada resistência à inactivação pela generalidade das beta lactamases produzidas por bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas. Esta característica traduz-se por uma actividade praticamente sobreponível sobre as bactérias sensíveis, quer estas sejam ou não produtoras de beta lactamases, o que se encontra bem documentado na literatura em relação à generalidade das bactérias Gram-negativas (por exemplo, sobre o *Haemophilus influenzae* tem-se observado que as CIM90 são iguais para as estirpes produtoras e as estirpes não produtoras de beta lactamases). Por outro lado, verifica-se que as concentrações inibitórias e as concentrações bactericidas são muito similares (em regra as concentrações bactericidas não excedem em 2 vezes as concentrações inibitórias), o que é mais um elemento comprovativo das excelentes qualidades antibióticas da cefixima.

O espectro da acção antibacteriana da cefixima é bastante largo, como se refere a seguir.

Cocos Gram-positivos

Os *Streptococcus pneumoniae*, *agalactiae* e *pyogenes* são sensíveis às baixas concentrações de cefixima (CIM90 entre 0,1 e 0,5 mcg/ml). Como acontece com todos os antibióticos beta lactâmicos, os estreptococos de tipo D (enterococos) são clinicamente resistentes. Por falta de afinidade suficiente da cefixima para as PBPs da membrana citoplasmática dos estafilococos, estes microrganismos são clinicamente resistentes. No entanto, a cefixima resiste bem à inactivação pelas beta lactamases estafilocócicas.

Bacilos Gram-positivos

O *Corynebacterium*, nomeadamente o *diphtheriae*, só é sensível *in vitro* a concentrações elevadas de cefixima (CIM90 de cerca de 32 mcg/ml), o que equivale a dizer que estas bactérias são clinicamente resistentes ao antibiótico. Do mesmo modo, a *Listeria monocytogenes* é também, em regra, resistente.

Cocos Gram-negativos

Tanto a *Neisseria meningitidis* (meningococo) como a *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) são extremamente sensíveis à cefixima, mesmo quando as estirpes são produtoras de beta lactamases (CIM90 entre 0,001 e 0,06 mcg/ml).

Bacilos Gram-negativos

Na área dos bacilos Gram-negativos, há sobretudo a destacar a grande actividade da cefixima contra o *Haemophilus influenzae*, o *Haemophilus parainfluenzae*, a *Moraxella catarrhalis* e a maioria das anterobacteriáceas. A actividade da cefixima contra os bacilos Gram-negativos sensíveis mantém-se mesmo quando as estirpes são produtoras de beta lactamases. A maioria das estirpes do *Haemophilus influenzae* e de *Haemophilus parainfluenzae* é inibida por

concentrações muito baixas (0,015mcg/ml ou pouco superiores), o que é de salientar face ao quadro geral da actividade dos diversos antibióticos orais contra estes agentes. Também a actividade da cefixima contra a *Moraxella catarrhalis* merece destaque pois, apesar de 75 a 100% das estirpes actualmente isoladas na clínica serem produtoras de beta lactamases, a CIM90 da cefixima contra estes agentes é muito baixa (cerca 0,03 mcg/ml).

Salvo bastantes estirpes de *Morganella morganii*, *Serratia* e *Enterobacter*, que são clinicamente resistentes, a generalidade das enterobacteriáceas são usualmente bastante sensíveis.

As *Pseudomonas*, como sucede com quase todos os antibióticos beta lactâmicos, são praticamente resistentes.

Anaeróbios

O *Peptococcus*, o *Peptostreptococcus*, o *Propionobacterium*, o *Fusobacterium* e o *Actinomyces* apresentam, em regra, razoável sensibilidade à cefixima (CIM90 cerca de 1 mcg/ml, embora algumas estirpes necessitem, para serem inibidas de concentrações mais elevadas, por vezes mesmo de 4 mcg/ml). Os *Bacterioides* e os *Clostridia* são em regra, resistentes à cefixima.

Outros agentes

As *Chlamydia* e os *Mycoplasma* são resistentes, tal como são as riquetsias. As espiroquetas, nomeadamente o *Treponema pallidum*, parecem ser muito sensíveis, mas este aspecto não está ainda devidamente estudado. Como já se referiu, a cefixima é muito resistente à inactivação pela generalidade das beta lactamases bacterianas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A presença de um radical vinílico na posição 3 confere à cefixima uma satisfatória capacidade para ser absorvida por via oral. A biodisponibilidade oral deste antibiótico é cerca de 48-50%. A presença de alimentos não prejudica a absorção oral da cefixima: T_{max} encontra-se ligeiramente alargado, mas o C_{max} e a AUC₂₄ não sofrem quaisquer modificações.

A administração oral da cefixima em pó proporciona uma melhor biodisponibilidade (C_{max} cerca de 25% mais elevada e AUC₂₄ cerca de 20% superior). A biodisponibilidade oral da cefixima nas crianças é sobreponível à dos adultos, pelo menos nas crianças com 2 meses ou mais de idade.

Doses terapêuticas repetidas não provocam acumulação no organismo tanto nos adultos como nas crianças.

A cefixima liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70% e a fracção livre difunde bem para os diversos tecidos do organismo, com excepção do SNC. O antibiótico penetra bem nos seios maxilares, no ouvido médio, no trato respiratório (incluindo a expectoração), nas amígdalas, no líquido e tecido prostáticos e outros órgãos.

As concentrações na urina e na bÍlis são muito elevadas, uma vez que a eliminação se faz por estas vias. A cefixima sofre moderada metabolização no organismo sendo essencialmente excretada, sob a forma activa, principalmente pela bÍlis e em apreciável quantidade (entre 20 a 30% da dose absorvida) também pela urina. As concentrações no tecido da vesícula biliar e na bÍlis após uma dose de 400 mg no adulto aproximam-se dos 20 e dos 190 mcg/ml, respectivamente, 4 a 12 horas após a ingestão do antibiótico. Também as concentrações urinárias são elevadas.

A excreção da cefixima é lenta, pelo que o $T_{1/2\beta}$ é bastante longo (cerca de 4 horas), assegurando uma boa cobertura em relação às bactérias sensíveis nas 24 horas que se seguem a uma administração única de 400 mg no adulto ou de 8 mg/kg nas crianças.

Nos doentes idosos (65 a 74 anos), a C_{max} e a AUC_{24} apresentam valores um pouco mais elevados do que nos jovens adultos (20 a 32 anos). No entanto, estas diferenças não justificam uma posologia mais reduzida para os idosos.

Apesar de apenas 20 a 30% da dose absorvida ser excretada na urina, as C_{max} e o $T_{1/2\beta}$ aumentam, para uma mesma dose, à medida que a insuficiência renal é mais grave. Assim, se para uma depuração de creatinina superior a 20 ml/min, esses aumentos não são suficientes para exigir uma redução da posologia, o mesmo não sucede quando a depuração de creatinina é igual ou inferior a 20 ml/min. Nestas últimas circunstâncias, as C_{max} podem duplicar e o $T_{1/2\beta}$ quase triplicar, pelo que se torna necessário reduzir a dose para metade (em regra para 200mg/dia nos adultos e para 4 mg/kg diariamente nas crianças).

A hemodiálise e a diálise peritoneal só removem do sangue pequenas quantidades de cefixima, facto que não tem relevância clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais não evidenciaram efeitos mutagénicos ou teratogénicos. Verificou-se toxicidade apenas com doses muito elevadas (acima dos 320 mg/kg), provocando necrose tubular em coelhos, não se verificando, no entanto, em cães ou ratos. Doses elevadas administradas a ratos durante semanas provocaram uma ligeira diminuição nos glóbulos brancos e nos linfócitos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana
Hipromelose
Benzoato de sódio
Laurilsulfato de sódio
Aspartamo
Essência de tutti-frutti
Essência laranja
Sacarose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, a suspensão é estável durante 14 dias desde que devidamente refrigerada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C, em lugar seco e ao abrigo da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartolina contendo um frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno inviolável, uma colher medida e um folheto informativo. Frascos de 60 ml, 100 ml e 120 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar o pó no frasco até ficar solto. Adicionar um pouco de água e agitar. Completar com água até à marca no rótulo para obter a suspensão.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATÓRIOS ATRAL, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600-726 Castanheira do Ribatejo - Portugal
Tel.: 263 856 800
Fax: 263 855 020
e-mail: info@atralcipan.pt

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4682498 - 1 frasco de 60 ml, 100 mg/5 ml, Frasco de vidro Tipo III.

N.º de registo: 2729093 - 1 frasco de 100 ml, 100 mg/5 ml, frasco de vidro Tipo III.

N.º de registo: 5722681 - 1 frasco de 120 ml, 100 mg/ 5 ml, frasco de vidro Tipo III.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 7 de Agosto de 1998.

Data da última renovação: 7 de Agosto de 2003

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO