

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEOCEF 400 mg comprimidos revestidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NEOCEF 400 mg comprimidos revestidos

Por comprimido: Cefixima (sob a forma tri-hidratada).....400 mg

Excipientes, ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos

### 4. INFORMAÇÃO CLÍNICA

#### 4.1. Indicações terapêuticas

A Cefixima é uma cefalosporina semi-sintética.

A Cefixima é usada oralmente em adultos e crianças no tratamento das infecções do tracto urinário não complicadas, otite média, infecções do tracto respiratório superior e inferior (ex.: faringites, amigdalites, bronquites) causadas por microorganismos sensíveis.

Porque a Cefixima tem uma longa semi-vida sérica pode ser administrada uma a duas vezes por dia.

A substância é inactiva contra Staphylococci, Enterococci e *Pseudomonas aeruginosa*.

Porque a Cefixima é inactiva contra a maioria das bactérias anaeróbias, a substância não é efectiva, não devendo por isso ser usada em caso de suspeita de uma infecção bacteriana mista aeróbica-anaeróbica.

Antes de se iniciar a terapêutica com Cefixima, deve-se colher espécimes apropriadas para a identificação do microorganismo causal, bem como efectuar testes de sensibilidade *in vitro*. A terapêutica com Cefixima pode iniciar-se enquanto se aguardar os resultados dos testes de sensibilidade, devendo descontinuar-se a terapêutica com o antibiótico e iniciar-se outra terapêutica anti-infecciosa se o microorganismo se mostrar resistente à Cefixima.

#### Infecções do tracto urinário

A Cefixima é efectiva quando usado em homens, mulheres e crianças no tratamento das infecções do tracto urinário não complicadas causadas por estirpes sensíveis de *Escherichia coli* ou *Proteus mirabilis*.

A substância mostrou-se efectiva quando usada em adultos e crianças no tratamento das infecções do tracto urinário não complicadas causadas por outras bactérias gram-

negativas incluindo *Citrobacter*, *C. diversus*, *C. freundini*, *Enterobacter*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *Klebsiella*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus* ou *Serratia*. Os regimes posológicos de uma vez em 24 horas ou de 12/12h mostraram-se igualmente efectivos e resultaram em cura bacteriológica em cerca de 90 a 100% dos adultos com infecções do tracto urinário não complicadas.

A Cefixima mostrou-se efectiva em alguns pacientes adultos no tratamento das infecções do tracto urinário não complicadas causadas por bactérias gram-positivas incluindo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, streptococci não hemolíticos ou *Enterococcus faecalis* (anteriormente denominado *Streptococcus faecalis*).

Verificaram-se insucessos terapêuticos quando a Cefixima foi usada no tratamento das infecções urinárias causadas por bactérias gram-positivas (*Staphylococci*, *S. agalactiae*, enterococci) sendo alguns destes microorganismos isolados na urina dos pacientes durante ou após a terapêutica com esta substância.

#### Infecções do tracto urinário complicadas

A Cefixima tem sido usada com sucesso em adultos no tratamento da pielonefrite e outras infecções do trato urinário complicadas causadas por Enterobacteriaceae, incluindo *E. coli*.

As taxas de curas bacteriológicas são cerca de 67 - 100%.

#### Otite média

A Cefixima é usada em adultos e crianças no tratamento de otite média causada por *Haemophilus influenzae* produtores ou não de  $\beta$ -lactamases, *Moraxella catarrhalis* produtoras ou não de  $\beta$ -lactamases (*Branhamella catarrhalis*, *Neisseria catarrhalis*), *Streptococci  $\beta$ -haemolyticus* (*Streptococcus pyogenes* ou *S. pneumoniae*). Em ensaios clínicos efectuados em crianças com idades entre 6 meses e 16 anos com otite média, a terapêutica com Cefixima produziu uma resposta clínica favorável (isto é cura clínica ou melhoria com ausência de febre, irritabilidade, otalgia e eritema do ouvido médio) em 83-100%, a cura bacteriológica presuntiva em 60-97% dos pacientes 10 dias após o início da terapêutica. Cerca de 2-4 semanas após o início da terapêutica com Cefixima a cura clínica foi evidente em 71-77% das crianças com infecção por *H. influenzae*, 84-100% dos pacientes com *M. catarrhalis*, 69-82% das infecções por *S. pneumoniae*, derrames persistentes estavam presentes em 15% dos pacientes e 17% consideravam-se insucessos terapêuticos. Em ensaios controlados efectuados em crianças com otite média, a Cefixima oral (8mg/kg ou 4mg/kg duas vezes por dia) mostrou-se tão efectiva como a Amoxicilina oral (20 ou 40mg/kg diários administradas em 3 doses) ou Cefaclor oral (40mg/kg diários administradas em 3 doses) no tratamento de infecções causadas por *M. catarrhalis* produtoras de  $\beta$ -lactamase ou *H. influenzae*; contudo, a Amoxicilina é ligeiramente mais efectiva do que a Cefixima contra infecções causadas por *S. pneumoniae*.

Tanto os regimes terapêuticos de uma administração ou duas diárias mostraram-se igualmente efectivos no tratamento da otite média.

As cefalosporinas (Cefaclor, Cefuroxime axetil, Cefixima) são consideradas agentes anti-infecciosos efectivos no tratamento da otite média resistente à Ampicilina.

A Cefixima é activa *in vitro* contra a maioria dos patogéneos associados à otite média; ensaios em animais indicam que as concentrações da substância no fluído do ouvido médio geralmente são maiores que as concentrações inibitórias mínimas para estes

microorganismos. Contudo, a Cefixima parece ser ligeiramente menos efectiva no tratamento de otite média causada por *S. pneumoniae*.

#### Infeções do tracto respiratório

A Cefixima tem sido usada em adultos e crianças no tratamento da faringite e amigdalite causadas por *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* ou outros Streptococcus. Num ensaio controlado em adultos a Cefixima oral (400 mg por dia) mostrou-se tão efectiva como a Amoxicilina oral (250mg três vezes por dia) no tratamento das infeções do tracto respiratório superior causadas por microorganismos sensíveis. A Cefixima produz uma taxa de cura bacteriológica de 93-100% em adultos e crianças com faringite e amigdalites ou outras infeções do tracto respiratório superior.

No tratamento da amigdalite tanto a administração única diária como a administração de duas tomas diárias mostraram-se igualmente efectivas. Embora a Cefixima possa erradicar efectivamente o *S. pyogenes* da nasofaringe, a eficácia da substância na prevenção subsequente da febre reumática ainda não foi avaliada até à data e a terapêutica com Penicilina V é habitualmente considerada de escolha nesta situação.

A Cefixima é usada em adultos ou crianças, no tratamento da bronquite aguda e agudizações da bronquite crónica causada por *S. pneumoniae* ou estirpes de *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* produtoras ou não de  $\beta$ -lactamases.

A substância é também efectiva num limitado número de adultos e crianças no tratamento de outras infeções do tracto respiratório, incluindo sinusite e pneumonia causada por estes microorganismos ou por *E. coli*, *H. parahaemolyticus* ou *H. parainfluenzae*. A taxa de cura bacteriológica da Cefixima no tratamento das infeções do tracto respiratório inferior atinge 54-100%.

#### Gonorreia e infeções associadas

A Cefixima é usada no tratamento da gonorreia não complicada. Uma dose oral única de 400 ou 800mg de Cefixima tem sido usada no tratamento da gonorreia endocervical aguda não complicada nas mulheres e gonorreia uretral nos homens causadas por *Neisseria gonorrhoeae* produtoras ou não de penicilinase.

Embora a experiência seja ainda limitada, a Cefixima é também possivelmente eficaz nas infeções não complicadas causadas por estirpes Tetraciclina-resistentes mediada por plasmídeos ou estirpes cuja resistência é mediada por via cromossómica.

A eficácia da Cefixima no tratamento da sífilis permanece por determinar.

## **4.2. Posologia e modo de administração**

A Cefixima é administrada oralmente e pode ser administrada sem interferência com as refeições.

A Cefixima pode ter uma administração diária ou duas, sendo ambos os regimes terapêuticos igualmente efectivos no tratamento das infeções urinárias não complicadas, amigdalites ou otite média. Em alguns estudos efectuados em adultos verificou-se que os efeitos indesejáveis gastrointestinais são mais frequentes quando se administra 400 mg uma vez por dia.

#### Dose no adulto

A dose habitual no adulto é de 400mg diários. Esta dose pode ser administrada numa única dose ou administrar-se 200mg de 12/12h. No tratamento da gonorreia não complicada, causada pelas estirpes da *N. gonorrhoeae* produtoras ou não de

penicilinase, deve administrar-se uma dose de 400mg seguida de terapêutica oral com Doxiciclina pelo facto de poderem coexistir infecções por Chlamydia.

Não é necessário modificar a dose habitual nos pacientes idosos, a menos que a função renal se encontre substancialmente comprometida.

#### Dose Pediátrica

As crianças com idades superiores a 12 anos ou pesando mais de 50kg podem receber a dose do adulto.

A dose habitual de Cefixima para crianças com idades compreendidas entre 6 meses e 12 anos é de 8mg/kg diários.

Esta dose pode ser administrada uma só vez ou 4mg/kg de 12/12 h.

#### *Duração da Terapêutica*

A duração terapêutica com Cefixima depende do tipo de infecção, mas a terapêutica com a substância geralmente deve ser continuada por pelo menos 48-72 h após o paciente ficar apirético ou haver evidência da erradicação da infecção.

A duração habitual é de 5-10 dias para o tratamento da infecção urinária não complicada e infecções respiratórias superiores e 10-14 dias para o tratamento da infecção respiratória inferior.

No tratamento das infecções causadas por estreptococos  $\beta$ -haemolyticus do grupo A, a terapêutica deve ser continuada pelo menos 10 dias, para diminuir o risco de febre reumática ou glomerulonefrite.

#### Dose no insuficiente renal

A modificação da dose habitual de Cefixima não é geralmente necessária nos pacientes com clearance de creatinina excedendo 60ml/minuto. Em pacientes com clearance de creatinina inferior a 60ml/minuto, a dose e/ou frequência da administração de Cefixima deve ser modificada em relação ao grau de insuficiência renal.

Os adultos com clearance de creatinina de 21-60ml/minuto ou sob regime de hemodiálise devem receber 75% da dose habitual de Cefixima (isto é 300mg diários), e adultos com clearance de creatinina inferior a 20ml/minuto ou os pacientes em diálise peritoneal ambulatoria contínua devem receber 50% da dose habitual de Cefixima (isto é 200mg) no intervalo habitual.

Porque a Cefixima não é substancialmente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal, doses suplementares adicionais da substância não são necessárias durante ou após qualquer das técnicas.

### **4.3. Contra-indicações**

A Cefixima está contra-indicada em indivíduos que apresentem hipersensibilidade à substância ou a outras cefalosporinas e deve ser usada com precaução em indivíduos com hipersensibilidade às penicilinas, bem como com história pregressa de alergia, particularmente a drogas.

### **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

A Cefixima deve ser usada com precaução em indivíduos com hipersensibilidade às penicilinas bem como em indivíduos com história pregressa de alergia a qualquer substância.

Tal como outros agentes anti-infecciosos, o uso prolongado de Cefixima pode resultar em supercrescimento de microorganismos não sensíveis. A superinfecção com bactérias gram-positivas (Staphylococci, Enterococci) ocorreu em pacientes que receberam Cefixima no tratamento da otite média ou infecção do tracto urinário.

A observação cuidadosa dos pacientes durante a terapêutica com Cefixima é essencial; se a suprainfecção ou superinfecção ocorrer deverá ser instituída terapêutica apropriada. A Cefixima deve ser usada com precaução em pacientes com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

Tem sido referido colite pseudomembranosa associada aos antibióticos, pelo que esta deve ser tomada em conta como diagnóstico diferencial em pacientes que desenvolvam diarreia e estejam a fazer terapêutica com Cefixima.

Porque a concentração sérica da Cefixima é superior e mais prolongada em pacientes com insuficiência renal do que em pacientes com função renal normal, as doses e/ou frequência da administração da substância deve ser diminuída em pacientes com insuficiência renal, incluindo os pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatoria contínua ou hemodiálise. Os pacientes em regime de diálise devem ser monitorizados cuidadosamente durante a terapêutica com Cefixima.

#### *Precauções geriátricas*

Porque a função renal diminui com a idade e pode estar comprometida nos pacientes idosos, deve ser considerado o ajuste terapêutico da Cefixima nestas idades. Alguma evidência indica também que a biodisponibilidade oral da substância pode aumentar nos pacientes idosos mas este aumento não é clinicamente importante.

### **4.5. Interações medicamentosas e outras**

#### Antiácidos

Resultados de um estudo efectuado em homens dão indicação que a administração de um antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio em simultâneo ou 2 horas antes ou após uma dose oral de 400mg de Cefixima não apresenta efeitos clinicamente importantes na farmacocinética deste antibiótico.

#### Probenecide

A administração concomitante do Probenecide aumenta as concentrações máximas séricas e a área sob a curva tempo-concentração sérica da Cefixima e diminui a clearance renal e o volume de distribuição da substância.

#### Salicilato

Num estudo *in vitro*, o Ácido acetilsalicílico aparentemente desloca o local de fixação da Cefixima à proteína, resultando em mais de 50% do aumento da concentração da Cefixima livre; este efeito parece ser dependente da concentração.

A administração concomitante de uma dose oral de 650mg de Aspirina e uma dose oral de 400mg de Cefixima a homens adultos são, não parece afectar a ligação às proteínas, a semi-vida sérica ou a clearance renal da Cefixima resultando, no entanto, numa diminuição de 20-25% da concentração sérica máxima do antibiótico.

#### Outras substâncias

*In vitro* não se verificaram importantes efeitos clínicos na ligação às proteínas da Cefixima com os seguintes medicamentos: Paracetamol, Heparina, Fenitoina, Diazepan, Ibuprofeno ou Furosemida.

A Cefixima é activa contra o *Helicobacter pylori* que tem sido implicado na etiologia da úlcera péptica. Num estudo efectuado num número limitado de pacientes com evidência endoscópica de úlcera gástrica e presença de *H. pylori* nas espécies gástricas, a adição da Cefixima a um curso terapêutico com Cimetidina não tem efeito na cicatrização inicial da úlcera, mas é mais efectiva na supressão bacteriana e parece atrasar a recorrência da úlcera quando comparada com a terapêutica unicamente com Cimetidina.

#### Interferência com os testes laboratoriais

Como as outras cefalosporinas, a Cefixima pode causar resultados falsos-positivos nas determinações da glucose urinária usando o sulfato cúprico; contudo, os métodos da glucose oxidase não são afectados pela substância.

Embora não tenham sido registada positividade do teste de Coombs directo com a Cefixima, ao contrário do que se passa com as outras cefalosporinas, este facto deve ser tomado em atenção.

A Cefixima pode causar resultados falso-positivos para as cetonas urinárias quando são usados testes com nitroprussiado, não ocorrendo quando são usados testes com nitroferrocianido.

#### **4.6. Utilização em caso de gravidez e lactação**

Os estudos de reprodução em ratos e murganhos usando a Cefixima em doses superiores a 400 vezes a dose humana habitual não revelaram evidência de anomalias fetais. Não há estudos controlados e adequados até à data usando a Cefixima em mulheres grávidas, pelo que a substância só deve ser usada durante a gravidez somente quando claramente necessário.

O uso de Cefixima durante o trabalho de parto ainda não foi estudado até ao momento devendo neste caso ser usado quando claramente necessário.

Não há evidência de interferência na fertilidade ou de qualquer reacção adversa na performance reprodutiva em ratos recebendo Cefixima em doses 125 vezes superiores à dose habitual do adulto.

A Cefixima distribui-se ao leite materno dos ratos. Embora a substância não seja detectada no leite de mulheres a amamentar, após uma dose de Cefixima, desconhece-se se a substância se distribui ao leite de humanos, pelo que a Cefixima deve ser usada com precaução em mulheres a amamentar, devendo-se considerar a interrupção da amamentação durante a terapêutica com esta substância.

A segurança e eficácia da Cefixima em crianças com idades inferiores a 6 meses de idade ainda não foi estabelecida. A incidência de reacções adversas gastrintestinais, incluindo diarreia, em crianças recebendo Cefixima em suspensão oral é comparável à referida aos adultos recebendo comprimidos. A diarreia tem sido referida em 15% das crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 13 anos recebendo Cefixima oral.

#### **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não há descrição de efeitos sobre a capacidade de condução de veículos e outras máquinas.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários que se atribuem à Cefixima são similares aos de outras cefalosporinas.

A Cefixima é geralmente bem tolerada; a maior parte das reacções adversas da substância são transitórias e ligeiras a moderadas em gravidade.

Os efeitos secundários têm sido referidos numa percentagem superior a 50% dos pacientes recebendo a substância, tendo-se mostrado suficientemente severos para que a interrupção da terapêutica se verificasse em cerca de 5% dos pacientes.

##### *Efeitos gastrintestinais*

Os efeitos secundários mais frequentes da Cefixima envolvem o tracto gastrintestinal. Os efeitos indesejáveis gastrintestinais ocorrem em cerca de 30% dos adultos que recebem comprimidos de Cefixima, distribuindo-se conforme a gravidade do seguinte modo: ligeiras em 20%, moderadas em 5-9% e severas em 2-3% dos pacientes. Diarreia frequente tem sido referida em cerca de 27% e dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos, dispepsia, flatulência, prurido anal, boca seca em cerca de 1-11% dos pacientes a receber a substância.

A frequência de efeitos indesejáveis gastrintestinais em pacientes em idade pediátrica recebendo a Cefixima em suspensão oral é comparável à verificada nos adultos recebendo comprimidos.

Os efeitos secundários gastrintestinais geralmente aparecem durante o primeiro ou segundo dia de terapêutica com Cefixima e provavelmente são efeitos directos da substância e não resultam de alterações na flora intestinal.

Tanto nos adultos como nas crianças, mais de 80% dos casos referidos de diarreia ocorrem nos primeiros 4 dias da terapêutica com Cefixima.

Em alguns ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis gastrintestinais parecem ser mais frequentes em pacientes a receber 400mg uma vez por dia que nos pacientes que recebem 200mg duas vezes por dia. Os efeitos indesejáveis gastrintestinais geralmente respondem à terapêutica sintomática ou resolvem quando a terapêutica com Cefixima é descontinuada.

Diarreia severa e/ou colite pseudomembranosa, as quais requerem hospitalização em alguns casos, têm sido referidas, embora raramente, em pacientes a receber Cefixima (menos de 2% dos pacientes). A colite pseudomembranosa associada a antibióticos, causada pela toxina produzida pelo *Clostridium* (*Clostridium difficile*) resistente à Cefixima, pode ocorrer durante ou após a interrupção da terapêutica.

O *C. difficile* e/ou a sua toxina têm sido isolados das fezes de pacientes que desenvolveram diarreias e/ou colite em associação com a terapêutica com Cefixima. Se a colite é moderada a severa ou não melhora com a interrupção de terapêutica deve-se administrar terapêutica anti-infecciosa apropriada (por. ex.: Vancomicina oral).

A Cefixima (200mg duas vezes ao dia ou 400mg diários) administrada durante 1-2 semanas reduz a contagem bacteriana total das bactérias anaeróbias fecais normais incluindo *Clostridia*, *Bifidobacterius* e alguns *Bacteroides*. A Cefixima também diminui a contagem bacteriana de algumas bactérias aeróbias fecais normais incluindo algumas *Enterobacteriaceae* e *Streptococci*. Em alguns pacientes, contudo, a terapêutica com Cefixima resulta num aumento da contagem fecal de *Streptococci* do grupo D, principalmente *Enterococcus faecalis*. A flora fecal geralmente volta a níveis de pré-tratamento dentro de 2 semanas após a interrupção da Cefixima.

#### *Efeitos no Sistema Nervoso*

A Cefaleia tem sido referida em 3-16%; nervosismo, insónia, sonolência, mal-estar e fadiga tem sido referidas em 4% dos pacientes que recebem Cefixima. Se ocorrerem convulsões durante a terapêutica com Cefixima, a terapêutica deve ser interrompida e terapêutica anticonvulsiva apropriada deverá ser administrada.

#### *Reacções de hipersensibilidade*

As reacções de hipersensibilidade têm sido referidas em cerca de 7% dos pacientes a fazer terapêutica com Cefixima e incluem rash, urticária, prurido e artralgia. Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e doença do sono têm sido referidos em 2% dos pacientes.

Se estas reacções ocorrerem deve-se interromper a terapêutica com Cefixima. As reacções de hipersensibilidade aguda severas devem ser tratadas com terapêutica apropriada (adrenalina, oxigénio, anti-histamínicos, corticosteróides e manutenção das vias aéreas) que estiverem indicadas.

#### *Efeitos hematológicos*

Têm sido referidos em cerca de 2% dos pacientes a fazer terapêutica com Cefixima: trombocitopenia transitória, trombocitose, leucopenia, leucocitose, eosinofilia e diminuição da concentração da hemoglobina e hematocrito.

Também têm sido referidos, embora raramente: aumento do tempo de protrombina e tromboplastina parcial.

#### *Efeitos hepáticos*

Nos pacientes a fazer terapêutica com Cefixima tem-se registado, em percentagem inferior a 2%, os seguintes efeitos indesejáveis hepáticos: aumentos transitório de SGOT, SGTP, fosfatase alcalina, bilirrubina e LDH.

Com estas cefalosporinas tem-se registado disfunção hepática e colestase.

#### *Efeitos genito-urinários e renais*

Tem sido registado em menos de 2% dos pacientes a fazer terapêutica com Cefixima elevações transitórias da creatinina sérica. Raramente podem ocorrer disúria e piúria.

Em menos de 2% dos pacientes podem ocorrer: prurido genital, vaginite e candidíase vaginal.

#### *Outros efeitos indesejáveis*

Em cerca de 1,5 - 5% dos casos registou-se aumento da amilase sérica embora não se verifique correlação aparente entre este facto e os efeitos indesejáveis gastrintestinais.

### **4.9. Sobredosagem**

A informação disponível sobre a toxicidade aguda do Cefixima em humanos é limitada. Em adultos são que tomarem doses únicas de 2g de Cefixima, os efeitos indesejáveis foram similares aos verificados com doses habituais da substância e incluem efeitos indesejáveis gastrintestinais ligeiros e moderados.

Na sobredosagem, o estômago deve esvaziar-se por lavagem gástrica.

A Cefixima não é removida em quantidades clinicamente importantes por hemodiálise e diálise peritoneal.



## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: I-1-b.3 – Antibacterianos: Cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração  
Código ATC: J01D A23

A Cefixima é uma cefalosporina semi-sintética. Tem uma cadeia lateral semi-sintética na posição 7 do núcleo da cefalosporina com o grupo carbonil apenso ao grupo metoximino.

A Cefixima tem uma acção bactericida resultante da inibição da síntese do mucopéptido da parede celular bacteriana.

Baseada no espectro da actividade, a Cefixima é classificada como uma cefalosporina de 3.<sup>a</sup> geração. É geralmente activa *in vitro* contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-haemolyticus* do grupo A de Lancefield, *Streptococcus* do grupo B e *Streptococcus* do grupo C, F e G.

A concentração inibitória mínima da substância com a qual 90% das estirpes testadas são inibidas, é de 0,1-0,5µg/ml para *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*; para os *Streptococcus* dos grupos C, F e G é de 0,05-1µg/ml *in vitro* a Cefixima é mais activa do que as cefalosporinas de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> geração contra *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*.

*Streptococcus* não-enterococcus do grupo D (ex.: *Streptococcus bovis*), bem como *Streptococcus viridans* requerem concentrações de Cefixima de 1-32µg/ml, para a inibição *in vitro*.

A Cefixima é activa *in vitro* contra *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*, contra as estirpes produtoras ou não de β-lactamase de *Haemophilus influenzae* e *Haemophilus parainfluenzae*; a CIM90 é neste caso de 0,015-0,25µg/ml.

### 5.2 Propriedade farmacocinéticas

#### Absorção

Aproximadamente 30-50% de uma dose de Cefixima é absorvida após a administração oral. A presença de alimentos no tracto gastrintestinal diminui a taxa de absorção da Cefixima mas geralmente não afecta a quantidade de substância absorvida.

Após a administração oral de uma dose de 200 ou 400mg de Cefixima em comprimidos ou suspensão oral, o tempo que medeia até se atingir a concentração sérica máxima é de 3,1-4,4 horas.

A concentração sérica máxima de Cefixima é aproximadamente superior a 15-50% quando a substância é administrada sob a forma de suspensão oral do que em comprimidos.

Quando as doses de 200 ou 400mg de Cefixima são administradas como suspensão oral, a concentração sérica máxima atingida é de 3,4µg/ml (de 1-4,78µg/ml) e 4,6µg/ml (de 1,9-7,7µg/ml), respectivamente. Nas doses entre 100 e 400µg/ml, as áreas sob a curva concentração-tempo são aproximadamente 10-25% superiores com a suspensão oral do que com comprimidos.

Estudos em adultos são utilizando Cefixima nas doses de 100mg a 2g administradas em cápsulas ou em suspensão oral indicam que a concentração máxima sérica e a área sob a curva concentração-tempo aumenta com o aumento da dose mas não é directamente proporcional.

Há alguma evidência da diminuição da absorção gastrointestinal com o aumento da dose. Estudos efectuados em crianças usando doses de 4-8mg/kg de Cefixima também indicam que as concentrações de Cefixima não são directamente dose-proporcional.

Não há evidência que a Cefixima se acumula no soro ou na urina de pacientes com função renal normal após múltiplas doses da substância administradas de uma só vez ou duas vezes por dia. Num estudo efectuado em adultos são recebendo 400mg de Cefixima uma vez por dia ou 200mg duas vezes por dia sob a forma de cápsulas, a concentração sérica máxima e a área sob a curva da concentração-tempo determinados 8 e 14-15 dias de terapêutica são similares às concentrações no primeiro dia de terapêutica.

Em pacientes pediátricos com idades compreendidas entre 6 meses e 6 anos que receberam uma dose de 4, 6 ou 8mg/kg de Cefixima em suspensão oral, as concentrações séricas de substância 3,5-4,5 horas após dose são de 2.18-2.44, 3.55-4.07 e 3.4-3.91µg/ml, respectivamente.

### Distribuição

Após administração oral, a Cefixima distribui-se à bÍlis, expectoração, amÍgdalas, mucosa dos seios maxilares, ouvido médio e fluÍdo prostático. As concentrações na expectoração podem ser 2-10% das concentrações séricas; num estudo realizado, uma dose oral de 200mg de Cefixima resultou numa concentração na expectoração de 0.03-0.12µg/ml.

Não se sabe se a Cefixima se distribui ao líquido cefalorraquidiano após administração oral.

O volume aparente de distribuição da Cefixima em adultos são atinge 0,11/kg (entre 0,095-0,111/kg).

A Cefixima liga-se às proteínas séricas em 65-70%, principalmente à albumina, não sendo esta ligação dependente da concentração acima de 0,5-30µg/ml. A fracção livre da Cefixima no plasma pode ser ligeiramente superior nos paciente com insuficiente função renal, em comparação com os pacientes com função renal normal, não sendo este facto considerado de importância clínica.

A Cefixima atravessa a placenta e distribui-se em baixas concentrações ao líquido amniótico e ao sangue do cordão; as concentrações séricas no cordão podem ser 15-50% das concentrações séricas maternas. Um estudo realizado em mulheres que receberam uma dose oral de 100mg de Cefixima, a substância não foi detectada no leite, quando as amostras foram obtidas 1-6 horas após a dose.

### Eliminação

A semi-vida de eliminação sérica da Cefixima nos adultos com função renal normal é de 2,4-4 horas.

A semi-vida sérica da Cefixima está prolongada em pacientes com compromisso da função renal. Nos adultos com clearance da creatinina de 21-60ml/minuto por 1.73 m<sup>2</sup> a semi-vida sérica é de cerca de 7 horas. Em adultos com clearance da creatinina de 5-20ml/minuto por 1.73m<sup>2</sup> a semi-vida é de 11,5 horas. Num estudo num limitado número de adultos em hemodiálise e recebendo 400mg de Cefixima em administração oral, a farmacocinética da substância foi similar à dos pacientes com clearance da creatinina de 21-60ml/minuto.

A Cefixima é eliminada por mecanismos renais e não renais. Não há evidência que a Cefixima seja metabolizada in vivo; após administração oral de substância não foi verificado metabolismo microbiologicamente activo no soro ou urina.

Aproximadamente 7-41% de uma só dose oral da substância é excretada inalterada na urina dentro de 24h; a substância é excretada principalmente por filtração glomerular e em menor extensão por secreção tubular. A dose restante, superior a 60%, é eliminada por mecanismos não renais.

As concentrações mais elevadas de Cefixima atingem 2,2-103µg/ml durante as primeiras 2 horas e 15,7-305µg/ml 6-8 horas após uma dose oral de 200 ou 400mg de Cefixima.

Somente pequenas quantidades de Cefixima são removidas por hemodiálise ou diálise peritoneal, sem importância clínica.

### **5.3. Dados de segurança pré-clínica**

Não foram conduzidos estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico da Cefixima. A Cefixima não é mutagénica em testes *in vitro* e não exibiu potencial clastogénico *in vivo* no teste do micronúcleo do murganho. A Cefixima não afectou a performance reprodutiva ou a fertilidade do rato. Não demonstrou potencial embrio-fetotóxico nem teratogénico no rato e murganho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Amido de milho pré-gelatinizado

Fosfato dicálcico di-hidratado

Carboximetilamido sódico

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina

Suspensão de revestimento branca contendo: Acetofalato de celulose, Hipromelose, Dióxido de titânio, Macrogol 400

Solução de polimento contendo: Hipromelose, Macrogol 400, Macrogol 6000

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3. Prazo de validade**

24 meses

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C em lugar seco.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens de 1, 6 e 12 e 8 (embalagem para exportação) comprimidos revestidos em blister de alumínio/alumínio acondicionado em embalagens de cartolina.

## **6.6. Instruções de utilização e de manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **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](mailto:info@atralcipan.pt)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

NEOCEF 400mg comprimidos revestidos – 1 comprimido revestido - 4725891

NEOCEF 400mg comprimidos revestidos – 6 comprimidos revestidos - 4725990

NEOCEF 400mg comprimidos revestidos – 12 comprimidos revestidos - 4726097

NEOCEF 400mg comprimidos revestidos – 8 comprimidos revestidos – 2728996  
(embalagem para exportação)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Aprovação da Autorização de Introdução no Mercado: 07 de Agosto de 1998

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**