

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IXINE 200 mg, comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IXINE comprimidos revestidos por película
Cefixima sob a forma de cefixima tri-hidratada 200 mg

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IXINE comprimidos revestidos por película

Estão limitadas às infecções causadas por agentes patogénicos definidos como sensíveis, quando estas infecções permitem a antibioterapia oral e, em particular:

- Pielonefrites agudas sem uropatias
- Infecções do tracto urinário inferior, complicadas ou não, com excepção das prostatites
- Superinfecções bacterianas de bronquites agudas e exacerbações de bronquites crónicas
- Pneumonia bacteriana
- Sinusites e otites agudas
- Uretrite gonocócica masculina

As recomendações oficiais relativas à utilização de agentes antibacterianos devem ser tidas em conta.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A posologia de IXINE é de 400 mg/dia em duas administrações, com 12 horas de intervalo, de um comprimido doseado a 200 mg.

Nas uretrites gonocócicas, a eficácia é alcançada com uma toma única de dois comprimidos de 200 mg.

Idosos

Quando a função renal é normal, não é necessário alterar a posologia nos idosos.

Insuficiência renal

Quando os valores de depuração da creatinina são superiores a 20 ml/min, não se mostra útil alterar a posologia. Para valores inferiores, incluindo doentes em hemodiálise, a posologia de cefixima não deve exceder 4 mg/kg/dia numa administração.

Insuficiência hepática

Não é necessário alterar a posologia.

Modo de administração

Via oral

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à cefixima, a um antibiótico do grupo das cefalosporinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

- A ocorrência de qualquer manifestação alérgica impõe a descontinuação do tratamento.
- A prescrição de cefalosporinas requer um interrogatório prévio. Considerando que a alergia às penicilinas é cruzada com a alergia às cefalosporinas em 5 a 10% dos casos:
 - A utilização de cefalosporinas deve ser realizada com extrema precaução em doentes sensíveis à penicilina; é necessária uma monitorização médica rigorosa desde a primeira administração.
 - A utilização de cefalosporinas está formalmente proibida em indivíduos com antecedentes de alergia do tipo imediato às cefalosporinas. Em caso de dúvida, a presença do médico junto do doente é essencial na primeira administração, a fim de tratar um possível acidente anafilático.
- As reacções de hipersensibilidade (anafilaxia) observadas com estes dois tipos de substâncias podem ser graves e por vezes fatais.
- Foram notificados casos de colite relacionada com a administração de um medicamento antibacteriano e de colite pseudomembranosa com quase todos os medicamentos antibacterianos, incluindo a cefixima, com uma gravidade variável, de ligeira a potencialmente fatal. Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico nos doentes que desenvolvem diarreia durante ou após a administração de cefixima. A descontinuação do tratamento com cefixima e a administração de um tratamento específico contra *Clostridium difficile* devem ser consideradas. Os inibidores de peristaltismo não devem ser administrados.
- Foram notificadas reacções cutâneas graves, tais como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa (DRESS) ou reacções cutâneas bolhosas (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson) em doentes tratados com cefixima (ver secção 4.8). Se tais reacções ocorrerem, a cefixima deve ser imediatamente descontinuada.
- Foram notificados casos graves de anemia hemolítica, incluindo mortes, em doentes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas (efeito da classe). Foi também descrita a recorrência de uma anemia hemolítica após a reintrodução de uma cefalosporina num doente com antecedentes de anemia hemolítica a tomar uma cefalosporina, incluindo a cefixima. Se um doente desenvolver anemia durante a toma de cefixima, o diagnóstico de anemia associada às cefalosporinas deve ser considerado e a cefixima descontinuada até que a etiologia seja estabelecida (ver secção 4.8).
- Os beta-lactâmicos, incluindo a cefixima, predis põem o doente ao risco de encefalopatia (que pode incluir convulsões, confusão, alterações da consciência ou movimentos anormais), especialmente em casos de sobredosagem ou de compromisso da função renal.
- Excipientes com efeito conhecido:
 - IXINE comprimido contém lactose. Os doentes com intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou síndrome de malabsorção de glucose-galactose (doenças hereditárias raras) não devem tomar este medicamento.

Precauções especiais de utilização

- Nos doentes alérgicos a outros beta-lactâmicos, deve ser considerada a possibilidade de alergia cruzada.

- Em casos de insuficiência renal grave, poderá ser necessário ajustar a dose diária em conformidade com a depuração da creatinina (ver Elementos de farmacocinética – Posologia e modo de administração).
- Em crianças com idade inferior a 6 meses, na ausência de estudos específicos, recomenda-se não utilizar cefixima.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas:

Não foram notificadas quaisquer interações clinicamente significativas em ensaios clínicos. Na farmacocinética, demonstrou-se que a associação de 1 g de probenecida com cefixima diminui a depuração total do produto em 25%. Em seres humanos, a associação de um antiácido não diminui a absorção da cefixima.

Interações com testes laboratoriais:

Resultados falsos positivos em testes de cetonas na urina (pelo método do nitroprussiato).

Resultados falsos positivos em testes de glicosúria (utilizar, de preferência, métodos de doseamento que utilizem a glucose oxidase).

Um resultado falso positivo no teste de Coombs foi descrito durante o tratamento com cefalosporinas.

Problemas particulares do desequilíbrio do INR:

Foram notificados numerosos casos de aumento da actividade dos anticoagulantes orais em doentes a receber antibióticos. O contexto infeccioso ou inflamatório marcado, a idade e o estado geral do doente parecem ser factores de risco. Nestas circunstâncias, parece difícil distinguir entre a patologia infecciosa e o seu tratamento na ocorrência do desequilíbrio do INR. No entanto, certas classes de antibióticos estão mais envolvidas: trata-se, em particular, de fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol e certas cefalosporinas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Devido ao benefício esperado, a utilização de cefixima pode ser considerada durante a gravidez, se necessário. De facto, embora os dados clínicos sejam insuficientes, os dados de experiências em animais não evidenciaram qualquer efeito malformativo ou fetotóxico.

Amamentação

Não existem dados sobre a passagem da cefixima para o leite materno. No entanto, o aleitamento é possível quando se toma este antibiótico. Contudo, o aleitamento (ou o medicamento) devem ser interrompidos se ocorrer diarreia, candidíase ou erupção cutânea no lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em caso de ocorrência de efeitos indesejáveis tais como encefalopatia (que pode incluir convulsões, confusão, alterações da consciência ou movimentos anormais) (ver secções 4.4, 4.8, 4.9), o doente não deve conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Doenças do sangue e do sistema linfático

- Hipereosinofilia, trombocitose, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e agranulocitose
- Muito raros: casos de anemia hemolítica (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

- Dores abdominais, diarreia (ver secção 4.4), náuseas, vômitos, dispepsia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

- Febre

Infecções e infestações

- Colites pseudomembranasas

Doenças do sistema imunitário

- Erupção cutânea, prurido, casos raros de reacções anafilácticas, tais como urticária ou angioedema

Exames complementares de diagnóstico

- Elevação moderada e transitória das transaminases ASAT e ALAT e das fosfatases alcalinas
- Ligeiro aumento da uremia e da creatinemia

Doenças do sistema nervoso

- Cefaleias, vertigens
- Frequência desconhecida: foram notificados casos de convulsões com cefalosporinas, incluindo a cefixima.

Os beta-lactâmicos, incluindo a cefixima, predis põem o doente ao risco de encefalopatia (que pode incluir convulsões, confusão, alterações da consciência ou movimentos anormais), especialmente em casos de sobredosagem ou de compromisso da função renal.

Doenças renais e urinárias

- Insuficiência renal aguda devido a nefrite intersticial

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- Casos muito raros de erupções bolhosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell), síndrome de hipersensibilidade medicamentosa (DRESS) (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas.

4.9 Sobredosagem

Os beta-lactâmicos, incluindo a cefixima, predis põem o doente ao risco de encefalopatia, especialmente em casos de sobredosagem ou de compromisso da função renal.

Se forem ingeridas grandes quantidades de cefixima, deve ser iniciado um tratamento sintomático.

Não existe um antídoto específico. A cefixima não pode ser removida do plasma por hemodiálise ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Cefalosporina de 3.^a geração, Código ATC: J01DD08

Tal como outras cefalosporinas, o mecanismo de acção da cefixima baseia-se na inibição da síntese da parede celular bacteriana.

A cefixima apresenta actividade bactericida *in vitro* contra inúmeros agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos.

ESPECTRO DE ACTIVIDADE ANTIBACTERIANA

As concentrações críticas separam as estirpes sensíveis das estirpes de sensibilidade intermédia e estas últimas das resistentes:

S ≤ 1 mg/l e R > 2 mg/l

A prevalência da resistência adquirida de determinadas espécies pode variar em função da geografia e ao longo do tempo. Por conseguinte, é importante dispor de informações sobre a prevalência de

resistência a nível local, sobretudo no tratamento de infecções graves. Estes dados apenas podem servir de orientação sobre as probabilidades de uma determinada estirpe bacteriana ser sensível a este antibiótico.

Quando é conhecida para uma espécie bacteriana, a variabilidade da prevalência da resistência em França é indicada no quadro abaixo:

Categorias	Frequência da resistência adquirida em França (> 10 %) (valores extremos)
ESPÉCIES SENSÍVEIS	
Aeróbias gram-positivas	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30 – 70 %
Aeróbias gram-negativas	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Escherichia coli</i>	5 – 15 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 – 20 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
Anaeróbias	
<i>Fusobacterium</i>	10 – 20 %
<i>Prevotella</i>	30 – 70 %
ESPÉCIES RESISTENTES	
Aeróbias gram-positivas	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
Enterococos	
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus</i>	
Aeróbias gram-negativas	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	
Anaeróbias	
Excepto <i>Prevotella</i> e <i>Fusobacterium</i>	

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

- Após administração por via oral, numa toma única de 200 mg, as concentrações séricas máximas (C_{max}) correspondem, em média, a 3 µg/ml e são alcançadas em aproximadamente 3 a 4 horas (T_{max}).
- Após a administração de uma dose de 400 mg, as concentrações séricas máximas são mais elevadas (3,4-5 µg/ml), mas não de forma proporcional ao aumento das doses.
- Após a administração repetida durante 15 dias de 400 mg/dia em uma ou duas administrações, as concentrações séricas e a biodisponibilidade não são alteradas, reflectindo, assim, a ausência de acumulação do princípio activo.
- A biodisponibilidade da cefixima é de aproximadamente 50% à dose de 200 mg. Não é afectada pelas refeições. Contudo, o tempo de surgimento das concentrações séricas máximas é atrasado em aproximadamente uma hora.

Distribuição

- O volume aparente de distribuição é da ordem dos 15 litros. Em animais, a cefixima é distribuída pela grande maioria dos tecidos estudados, com exceção do cérebro. Nos seres humanos, após tomas de 200 mg com 12 horas de intervalo, as concentrações pulmonares, 4 e 8 horas após a última toma, são da ordem de 1 µg/g de tecido, sendo estas concentrações superiores às C.M.I. de 90% dos agentes patogénicos sensíveis, responsáveis por infecções pulmonares.

Eliminação

- A eliminação da cefixima é caracterizada por uma semivida ($T_{1/2}$) de 3 a 4 horas (média: 3,3 horas). O medicamento é eliminado por via renal na sua forma inalterada (16-20% da dose ingerida); a eliminação extra-renal é principalmente biliar (25%).
- Não foram identificados quaisquer metabolitos, séricos ou urinários, quer em animais quer em seres humanos.
- Em casos de insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min), o aumento da semivida de eliminação plasmática e das concentrações séricas máximas tornam necessário reduzir a posologia diária de 400 para 200 mg/dia.
- Na insuficiência hepática, a eliminação sofre um abrandamento ($T_{1/2} = 6,4$ horas), mas não é necessário alterar a posologia.
- A ligação às proteínas séricas é da ordem dos 70%, predominantemente à albumina, independentemente da concentração (em doses terapêuticas).

As características farmacocinéticas da cefixima são muito ligeiramente alteradas nos idosos. O ligeiro aumento das concentrações séricas máximas, biodisponibilidade, e a ligeira diminuição da quantidade excretada (15 a 25%) não implicam uma redução da posologia nesta população.

Em crianças

- As concentrações séricas obtidas após a administração, em toma única, de 4 mg/kg de cefixima (grânulos) variam entre 1,7 e 2,5 µg/ml.
- Cinco horas após uma toma de 4 mg/kg de cefixima, as concentrações nas amígdalas não fibrosas variam, em média, entre 0,6 e 0,8 µg/g para uma concentração sérica concomitante de $1,24 \pm 0,94$ µg/ml.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não disponíveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

IXINE Comprimidos revestidos por película: lactose, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 6000, povidona K30.

6.2 Incompatibilidades

Não relevante.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar dentro da embalagem exterior original abaixo dos 30 °C.
As suspensões reconstituídas de IXINE Criança e IXINE Primeira Idade podem ser conservadas durante 7 dias à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

IXINE comprimidos revestidos por película
Blister de alumínio/alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
BÉLGICA
Telefone: +32 2(0)67 68 84 19
Fax: +32 2(0)67 68 84 05

8. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Não sujeito a receita médica Sujeito a receita médica
Lista I

9. NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.)
ÍNDIA
Telefone: 91+11+25920748
Fax: 91+11+25920747

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro de 2019.