

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefixima Mab0 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cefixima Mab0 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cefixima (como trihidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de cefixima (como trihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Cefixima Mab0 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, convexos, circulares (10.0 a 10.4 mm en diámetro), de color blanco a crema claro, grabado con "A 11" en un lado y liso en el otro.

Cefixima Mab0 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, oblongos (18.7 a 19.1 de largo y 8.4 a 8.8 de ancho), de color blanco a crema claro, con una ranura en una de las caras del comprimido, grabado con "A" y "10" en un lado y liso en el otro.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefixima Mab0 está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC)
- Otitis media aguda (OMA)
- Cistitis aguda no complicada
- Pielonefritis no complicada
- Faringitis bacteriana aguda
- Gonorrea aguda no complicada

El uso de cefixima debe reservarse para infecciones en las que se sabe o se sospecha que el organismo causante es resistente a otros agentes antibacterianos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años (o más de 50 kg de peso corporal):

La posología recomendada es de 400 mg al día, ya sea como una sola dosis o en dos dosis divididas de 200 mg cada 12 horas (ver sección 4.4. y 5.1).

La duración habitual del tratamiento es de 7 días. Se puede mantener hasta 14 días.

- 400 mg (en 1-2 dosis) de 7 a 10 días para otitis media aguda (OMA) y faringitis bacteriana aguda
- 400 mg (en 1-2 dosis) 1 a 3 días para la cistitis aguda no complicada en pacientes de sexo femenino
- 400 mg (en 1 dosis), 1 día para la gonorrea no complicada

Niños menores de 12 años de edad (o menos de 50 kg de peso corporal):

Las formulaciones de comprimidos recubiertos con película de 200 mg y 400 mg pueden no ser adecuadas en pacientes pediátricos, se debe considerar el uso de otras formulaciones de Cefixima.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir la misma dosis que se recomienda para los adultos. Hay que evaluar la función renal, ajustando la posología en caso de alteración de la función renal grave (ver "Posología en caso de alteración de la función renal").

Posología en caso de alteración de la función renal en adultos:

Cefixima se puede administrar a pacientes con alteración de la función renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 ml/min o más puede administrarse la dosis normal en la pauta habitual.

Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min, se recomienda no superar la dosis de 200 mg una vez al día. En pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria crónica o hemodiálisis deben utilizarse la dosis y la pauta recomendadas para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.

No hay datos suficientes en relación con el uso de la cefixima en grupos de pacientes pediátricos y adolescentes en presencia de alteración de la función renal. Por consiguiente no se recomienda utilizar cefixima en estos grupos de pacientes.

La cefixima no es dializable por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento es de 7 días. Se puede mantener hasta 14 días dependiendo de la gravedad de la infección.

En caso de cistitis no complicada en mujeres, el período de tratamiento es de 1 a 3 días.

Forma de administración

Los comprimidos de cefixima sólo pueden administrarse por vía oral. La absorción de cefixima no se modifica significativamente por la presencia de alimentos. Cefixima puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefixima, a otras cefalosporinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción de hipersensibilidad previa, inmediata y/o intensa a la penicilina o a cualquier antibiótico betalactámico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Encefalopatía

Los betalactámicos, incluida la cefixima, predisponen al paciente al riesgo de encefalopatía (que puede incluir convulsiones, confusión, alteración de la conciencia, trastornos del movimiento), especialmente en caso de sobredosis o insuficiencia renal.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en algunos pacientes con cefixima. Cuando se producen reacciones adversas cutáneas graves, se debe suspender la administración de cefixima y se deben tomar las medidas y / o las medidas adecuadas.

La cefixima debe administrarse con precaución a los pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros medicamentos.

Hipersensibilidad a penicilinas

Al igual que con otras cefalosporinas, cefixima debe administrarse con cautela a los pacientes sensibles a las penicilinas, porque algunos datos indican que existe alergenidad cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas.

Se han observado reacciones intensas (incluso anafilaxia) a ambas clases de fármacos. Si se observan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de cefixima, debe interrumpirse la administración y si es necesario el paciente tratado con los agentes adecuados.

Anemia hemolítica

Se ha descrito para las cefalosporinas (como clase), la anemia hemolítica inducida por fármacos, incluidos los casos graves con un desenlace fatal. También se ha notificado la recurrencia de anemia hemolítica después de la administración de cefalosporinas en un paciente con antecedentes anemia hemolítica inducida por cefalosporina (incluida la cefixima).

Insuficiencia renal aguda

Al igual que con otras cefalosporinas, la cefixima puede causar insuficiencia renal aguda, incluida la nefritis tubulointersticial como afección patológica subyacente. Cuando se produce una insuficiencia renal aguda, se debe suspender la administración de Cefixima y tomar las medidas y / o los tratamientos adecuados.

Alteración de la función renal

Cefixima debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función renal marcada (ver secciones 4.2 Posología en caso de alteración de la función renal in adultos).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad de cefixima en bebés prematuros o recién nacidos.

El tratamiento con antibacterianos puede alterar significativamente la microbiota normal del colon y dar lugar a la proliferación de clostridios. Los estudios indican que una de las principales causas de la diarrea que se asocia a los antibacterianos es una toxina producida por *Clostridium difficile*. La colitis pseudomembranosa se asocia con el uso de antibióticos de amplio espectro (incluidos macrólidos, penicilinas semisintéticas, lincosamidas y cefalosporinas); por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea en asociación con el uso de antibióticos. Los síntomas de la colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento con antibióticos.

El tratamiento de la colitis pseudomembranosa debe incluir sigmoidoscopia, estudios bacteriológicos apropiados, líquidos, electrolitos y suplementos de proteínas. Si la colitis no mejora después de haber suspendido el medicamento, o si los síntomas son graves, la vancomicina oral es el fármaco de elección para la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos producida por *C. difficile*. Se deben excluir otras causas de colitis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Si se administra junto con sustancias potencialmente nefrotóxicas (como aminoglucósidos, colistina, polimixina y viomicina) y diuréticos de acción potente (p. ej., ácido etacrínico o furosemida) induce un aumento del riesgo de deterioro de la función renal (ver sección 4.4).

Nifedipino, un antagonista de los canales del calcio, puede aumentar la biodisponibilidad de cefixima en hasta un 70 %.

Como ocurre con otras cefalosporinas, se han observado aumentos del tiempo de protrombina en algunos pacientes. Por lo tanto, es preciso tener cuidado en los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante.

Se puede producir una reacción positiva falsa de glucosa en orina con las soluciones de Benedict o de Fehling o con los comprimidos de sulfato de cobre, pero no con las pruebas basadas en las reacciones enzimáticas de la glucosa oxidasa.

Se ha informado de un resultado positivo falso de la prueba de Coombs directa durante el tratamiento con cefalosporinas, por lo que hay que tener en cuenta que un resultado positivo de la prueba de Coombs puede deberse al fármaco.

Puede obtenerse una reacción positiva falsa para las cetonas en orina con las pruebas que se sirven del nitroprusiato, pero no en las que se sirven del nitroferriicianuro..

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la cefixima en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican que tenga efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Pero, estos también han demostrado que la cefixima llega al embrión / feto a través de la placenta.

Como medida de precaución, cefixima no debe utilizarse en mujeres embarazadas, salvo después de una cuidadosa evaluación de riesgo / beneficio por el médico.

Lactancia

Se ignora si la cefixima se excreta en la leche materna. En estudios no clínicos se ha demostrado que la cefixima se excreta en la leche de los animales. La decisión de seguir o no con la lactancia o con el tratamiento con cefixima debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con cefixima para la mujer. Pero hasta que se disponga de más datos clínicos no debe recetarse Cefixima a las mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios para la reproducción llevados a cabo en ratones y ratas no indican que la cefixima tenga efectos nocivos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cefixima no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Con todo, pueden producirse efectos secundarios (por ejemplo, vértigo) (consulte también la sección 4.8), lo que puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En esta sección se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	REACCIONES ADVERSAS	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sobreinfección bacteriana, sobreinfección micótica	Raras
	Colitis asociada a antibacterianos (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Raras
	Leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica	Muy raras
	Trombocitosis, neutropenia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Raras
	Shock anafiláctico, enfermedad del suero	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuentes
	Vértigo	Raras
	Hiperactividad psicomotora	Muy Raras

	Los betalactámicos, incluida la cefixima, predisponen al paciente al riesgo de encefalopatía (que puede incluir convulsiones, confusión, alteración de la conciencia, trastornos del movimiento), especialmente en caso de sobredosis o insuficiencia renal.	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Dolor abdominal, náuseas, vómitos	Poco frecuentes
	Flatulencia	Raras
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia colestásica	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico, prurito	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens- Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Muy raras
	Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4.), Eritema multiforme	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda, incluida la nefritis tubulointestinal como afección patológica subyacente.	Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de mucosas, fiebre	Raras
Exploraciones complementarias	Enzimas hepáticas elevadas (transaminasas, fosfatasa alcalina)	Poco frecuentes
	Aumento de la urea en sangre	Raras
	Creatinina elevada en sangre.	Muy raras
	Pruebas directa e indirecta de Coombs positivas (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Existe un riesgo de encefalopatía en los casos de administración de antibióticos betalactámicos, incluido el cefixima, especialmente en caso de sobredosis o insuficiencia renal.

Las reacciones adversas que se observaron con dosis de hasta 2 g de cefixima en personas normales no difirieron de las que se observaron en pacientes tratados con las dosis recomendadas. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no eliminan la cefixima de la circulación

en cantidades considerables.

No existe antídoto específico. Se recomiendan medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: cefalosporinas de tercera generación, código ATC:

J01DD08.

Mecanismo de acción

Cefixima es un antibiótico de la clase de las cefalosporinas. Al igual que otras cefalosporinas, cefixima ejerce una actividad antibiótica uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP 3, 1a y 1b) que intervienen en las síntesis de las paredes bacterianas, e inhibiendo la acción de dichas proteínas. Esto da lugar a la lisis y la muerte de las células.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a cefixima puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis por betalactamasas de amplio espectro y/o por enzimas codificadas por cromosomas (AmpC) que pueden experimentar inducción o eliminación de la represión en determinadas especies de bacterias Gram-negativas aerobias.
- Reducción de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina.
- Reducción de la permeabilidad de la membrana externa de determinados microorganismos Gramnegativos, lo que restringe el acceso a las proteínas fijadoras de penicilinas.
- Bombas de expulsión de fármacos

En una misma célula bacteriana pueden coexistir más de uno de estos mecanismos de resistencia. Dependiendo del mecanismo, las bacterias pueden expresar resistencia cruzada a varios o a todos los betalactámicos o los antibacterianos de otras clases.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración inhibidora mínima (CMI) establecidos por EUCAST (mayo de 2018) para la cefixima son:

- *Haemophilus influenzae*: sensible $\leq 0,125$ mg/l, resistente $> 0,125$ mg/l;
- *Moraxella catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l, resistente $> 1,0$ mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensible $\leq 0,125$ mg/l, resistente $> 0,125$ mg/l;
- *Enterobacterales*: sensible $\leq 1,0$ mg/l, resistente $> 1,0$ mg/l (sólo para infecciones urinarias no complicadas).
- Puntos de corte no relacionados con la especie: datos insuficientes

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones, se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

Especies frecuentemente sensibles
--

Aerobios Gram-positivos:

<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Especies para las que resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> ^{\$} <i>Enterobacter cloacae</i> ^{\$} <i>Escherichia coli</i> ^{% &} <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Morganella morganii</i> ^{\$} <i>Serratia marcescens</i> ^{\$}
Especies intrínsecamente resistentes
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (de sensibilidad intermedia y resistente a la penicilina) Especies de <i>Staphylococcus</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> Especies de <i>Pseudomonas</i>
<u>Otros microorganismos</u> Especies de <i>Chlamydia</i> Especies de <i>Chlamydophila</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺

⁺ Cefixima tiene poca actividad contra los estafilococos (con independencia de la sensibilidad a la meticilina)

^{\$} Sensibilidad intermedia natural.

[%] Las cepas que producen betalactamasa de amplio espectro siempre son resistentes.

[&] Tasa de resistencia < 10 % en aislados de pacientes femeninas con cistitis no complicada; en los demás casos, > 10 %.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

Se ha demostrado en estudios de farmacocinética/farmacodinámica que el tiempo durante el cual la concentración plasmática de cefixima supera la CMI del microorganismo infectante se correlaciona mejor con la eficacia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de la cefixima es del 40 % al 50 %. La absorción no se ve modificada de forma significativa por la presencia de alimentos. Por consiguiente, la cefixima puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

Está bien caracterizada la unión a las proteínas del suero en animales y en seres humanos; cefixima se une casi exclusivamente a la fracción de la albúmina, con una fracción libre media del 30 % aproximadamente. La unión de la cefixima a las proteínas depende sólo de la concentración en suero humano en concentraciones muy elevadas, que no se alcanzan cuando se administran dosis clínicas.

A partir de estudios *in vitro* se consideró que las concentraciones séricas o urinarias de 1 µg/ml o superiores eran adecuadas para los patógenos más frecuentes frente a los que la cefixima es activa.

Habitualmente las concentraciones séricas máximas que se alcanzan con las dosis recomendadas para adultos o para niños son de 1,5 a 3 µg/ml. La cefixima apenas se acumula tras la administración reiterada, o no se acumula en absoluto.

Biotransformación

La farmacocinética de la cefixima en pacientes de edad avanzada sanos (> 64 años de edad) y de voluntarios sanos (11 a 35 años de edad) fue comparado a la observada con la administración de dosis de 400 mg una vez al día durante 5 días.

Los valores medios de la $C_{máx}$ y del AUC fueron ligeramente superiores en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada pueden recibir la misma dosis que la población general (ver sección 4.2).

Cefixima se elimina principalmente por la orina y sin modificar. Se considera que la filtración glomerular es el mecanismo predominante. No se han aislado metabolitos de la cefixima del suero ni la orina de seres humanos.

La transferencia de cefixima marcada con ^{14}C de ratas lactantes a sus crías a través de la leche materna fue cuantitativamente pequeña (aproximadamente el 1,5 % de la cefixima corporal de la madre pasó a la cría) No se dispone de datos sobre la excreción de cefixima en la leche materna humana.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En las investigaciones sobre toxicidad crónica no se han obtenido resultados que apunten a que pueda producirse algún tipo de efecto secundario en seres humanos que no se conozca hasta ahora. Tampoco los estudios *in vivo* e *in vitro* han aportado ninguna indicación de un posible poder mutágeno. No se han realizado estudios a largo plazo sobre el poder carcinógeno. Se han realizado estudios para la reproducción en ratones y ratas con dosis hasta 400 veces superiores a la empleada en seres humanos y no se han puesto de manifiesto datos de alteraciones de la fertilidad ni de daño del feto por cefixima. En conejos no se observaron datos de efectos teratógenos con dosis hasta 4 veces superiores a la utilizada en seres humanos; se observó una incidencia elevada de abortos y muertes maternas, que es una consecuencia esperada de la conocida sensibilidad de los conejos a los cambios inducidos por los antibióticos en la población de la microbiota del intestino.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidrógenofosfato de calcio dihidrato; Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Película:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol3350
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blisters de PVC-Aclar/Aluminio: 24 meses

Blisters de PVC-PVdC/Aluminio: 12 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar por debajo de 25 ° C. No refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefixima Mabo 200 mg comprimidos recubiertos con película se suministran en blísters de PVC-Aclar / Aluminio y blísters de PVC-PVdC / Aluminio que contienen 1, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 20 y 21 comprimidos recubiertos con película.

Cefixima Mabo 400 mg comprimidos recubiertos con película se suministran en blísters de PVC-Aclar / Aluminio y blísters de PVC-PVdC / Aluminio que contienen 1, 3, 5, 6, 7, 8 y 10 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA, S.A.
Calle Rejas 2, Planta 1ª
28821 Coslada-Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefixima MABO 200 mg comp. rec. pel. EFG N° Registro: 84.692

Cefixima MABO 400 mg comp. rec. pel. EFG N° Registro: 84.693

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018