

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefixima Normon 200 mg cápsulas duras EFG

Cefixima Normon 400 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefixima Normon 200 mg cápsulas duras EFG:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de cefixima (como trihidrato).

Cefixima Normon 400 mg cápsulas duras EFG:

Cada cápsula dura contiene 400 mg de cefixima (como trihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina de color amarillo opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefixima Normon está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1):

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

Otitis media aguda

Sinusitis aguda

Cistitis aguda no complicada

Pielonefritis no complicada

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La posología recomendada para los adultos es de 400 mg al día, ya sea como una sola dosis o en dos dosis de 200 mg cada 12 horas.

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 insuficiencia renal" y sección 4.4).

Adolescentes de 12 años de edad en adelante

Deben recibir la dosis recomendada para los adultos (400 mg al día, ya sea como una sola dosis o en dos dosis de 200 mg cada 12 horas).

Niños menores de 12 años de edad

La forma farmacéutica en cápsulas no es adecuada para niños menores de 12 años.

Insuficiencia renal

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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, el hecho de que cefixima no se metabolice en hígado, posibilita la administración del preparado, sin necesidad de modificar la dosis.

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

Vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar y acompañadas de un poco de líquido. Cefixima Normon puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cefixima debe administrarse con cautela a pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a otros fármacos. Las cefalosporinas deben 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. Está indicado actuar con precaución especial en pacientes que hayan experimentado cualquier tipo de reacción alérgica a las penicilinas o a otros antibióticos betalactámicos, porque se pueden producir reacciones cruzadas (para las contraindicaciones por reacciones de hipersensibilidad conocidas, ver sección 4.3).

Si se observan reacciones de hipersensibilidad intensas o reacciones anafilácticas tras la administración de cefixima, debe interrumpirse la administración de inmediato y deben tomarse las medidas de urgencia correspondientes.

Alteración de la función renal

Cefixima debe administrarse con precaución a los pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). No existen datos suficientes sobre el uso de la cefixima en el grupo 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.

Si se administra una combinación de preparados de cefixima y aminoglucósidos, polimixina B, colistina u otros diuréticos del asa en dosis elevadas (p. ej., furosemida), es preciso vigilar la función renal por la probabilidad de que se produzca un empeoramiento de la alteración de la función renal. Este requisito es válido especialmente para pacientes que ya presenten alguna limitación de la función renal (ver sección 4.5).

El tratamiento con cefixima en la dosis recomendada (400 mg) 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*. En pacientes que presenten diarrea persistente e intensa durante el tratamiento con cefixima o después es preciso que tener en cuenta el riesgo de colitis pseudomembranosa que supone una amenaza para la vida. En tal caso se suspenderá la administración de cefixima y se adoptarán las medidas terapéuticas correspondientes. Están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo intestinal (ver sección 4.8).

Si se utiliza durante mucho tiempo, la cefixima pueda ocasionar la proliferación de microorganismos que no sean sensibles.

Se ha informado de reacciones cutáneas intensas como síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (síndrome DRESS) o reacciones cutáneas ampollosas (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson) en pacientes tratados con cefixima (ver sección 4.8). En tal caso se suspenderá inmediatamente la administración de cefixima.

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 %.

La administración de cefixima puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Por eso se recomienda tomar medidas anticonceptivas no hormonales complementarias.

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 nitroferrocianuro.

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). Como medida de precaución, cefixima no debe utilizarse en mujeres embarazadas, salvo que el médico lo considere imprescindible.

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

La influencia de cefixima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

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 ($< 1/10.000$) y
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes ≥ 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)
Infecciones e infestaciones			Sobreinfección bacteriana, sobreinfección micótica	Colitis asociada a antibacterianos (ver sección 4.4)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Eosinofilia	Leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica	Trombocitosis, neutropenia
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico, enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de			Anorexia		

la nutrición					
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Vértigo	Hiperactividad Psicomotora	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, náuseas, vómitos	Flatulencia		
Trastornos Hepatobiliares				Hepatitis, ictericia colestásica	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Edema angioneurótico, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Erupción medicamentosa con eosinofilia y Síntomas sistémicos (ver sección 4.4.), Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Inflamación de mucosas, fiebre		
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticas elevadas (transaminasas, fosfatasa alcalina)	Aumento de la urea en sangre	Creatinina elevada en sangre.	Pruebas directa e indirecta de Coombs Positivas (ver sección 4.4)

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

No hay experiencia con la sobredosis de cefixima.

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. En caso de sobredosis puede estar indicado el lavado de estómago. No existe antídoto específico. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no eliminan la cefixima de la circulación en cantidades considerables.

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 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 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 (enero de 2013) para la cefixima son:

- *H. influenzae*: sensible $\leq 0,12^*$ mg/l, resistente $> 0,12$ mg/l;
- *M. catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l, resistente $> 1,0$ mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensible $\leq 0,12$ mg/l, resistente $> 0,12$ mg/l;
- *Enterobacteriaceae*: 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

Son muy infrecuentes los aislados con valores de CMI por encima del punto de corte de la sensibilidad, o no se ha informado de ellos. En tales aislados deben repetirse las pruebas de identificación y sensibilidad a los antibacterianos y, si se confirma el resultado, debe enviarse el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que haya pruebas de respuesta clínica en aislados en que se hayan confirmado valores de CMI por encima del punto de corte de resistencia actual, deben notificarse como resistentes.

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
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</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 morgani</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> Especies de <i>Mycoplasma</i> <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 %.

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 y eliminación

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 equivalente 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. La transferencia placentaria de cefixima fue escasa en ratas preñadas tratadas con cefixima marcada.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

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

Sílice coloidal anhidra
Macrogol estearato 40
Estearato de magnesio

Cápsula dura:
Gelatina
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cefixima Normon 200 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas de cefixima 200 mg se acondicionan en blíster de PVC/Aluminio. Envases conteniendo 14 ó 21 cápsulas duras.

Cefixima Normon 400 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas de cefixima 400 mg se acondicionan en blíster de PVC/Aluminio. Envases conteniendo 1 ó 10 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos — Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefixima Normon 200 mg cápsulas duras EFG: 66398

Cefixima Normon 400 mg cápsulas duras EFG: 66397

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

Fecha de la primera autorización: 01/10/2004

Fecha de la última renovación: 01/10/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10 / 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)