

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tricef 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de cefixima.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos revestidos por película.
Comprimidos revestidos por película de cor branca, oblongos e com gravação "Bial" e "TF/400" em faces opostas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tricef está indicado no tratamento das seguintes infeções por agentes sensíveis (ver secção 4.4 e 5.1):

- Otite média aguda
- Infeções do trato respiratório superior (faringites, amigdalites, sinusites agudas)
- Infeções do trato respiratório inferior (exacerbações agudas da bronquite crónica e pneumonia adquirida na comunidade)
- Infeções do trato urinário (cistite aguda e pielonefrite não complicada)
- Uretrite e cervicite gonocócica não complicada.

Devem ser tomadas em consideração as orientações nacionais e/ ou locais sobre o uso apropriado de antibióticos.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia habitualmente recomendada é a seguinte:

- Adultos e crianças com mais de 12 anos (ou mais de 30 kg de peso): 400 mg por dia, administrados de uma só vez. Para as infeções não complicadas do trato urinário a dose de 200 mg por dia é eficaz.
- Idosos: A mesma dose dos adultos, salvo se houver insuficiência renal grave (ver mais adiante).
- Doentes com insuficiência renal: O medicamento pode administrar-se a doentes com insuficiência renal. Nos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 20 ml/min, utilizar as doses indicadas acima; se a depuração da creatinina for inferior a 20 ml/min convém não exceder a dose de 200 mg por dia. Esta dose também não deve ser excedida nos doentes em diálise peritoneal crónica ou em hemodiálise, uma vez que a cefixima é muito lentamente retirada da circulação por diálise.

Nos doentes com compromisso da função hepática verifica-se haver um aumento do tempo necessário para ser atingida a concentração sérica máxima da cefixima, isto no entanto não implica alterações da posologia nestes doentes.

A formulação do Tricef em comprimidos não se destina ao uso pediátrico.

A administração concomitante com alimentos poderá aumentar o tempo para alcançar a $C_{máx}$ não interferindo na AUC₂₄ ou $T_{1/2\beta}$, efeito sem relevância clínica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa e, de uma maneira geral, aos antibióticos beta-lactâmicos ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização com prudência do Tricef durante a gravidez e a lactação, respeito pela contraindicação hipersensibilidade à cefixima ou aos seus excipientes e ainda a observância da redução posológica nos insuficientes renais.

A administração de cefalosporinas em doentes com hipersensibilidade às penicilinas deve ser cuidadosa, uma vez que existe evidência de alergia cruzada entre penicilinas e cefalosporinas, tendo ocorrido reações graves (incluindo anafiláticas) a ambas as classes. (ver secção 4.3).

Foram reportados casos de reações cutâneas severas com cefixima, como necrólise tóxica epidérmica, Síndrome de Stevens-Johnson ou rash com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Se ocorrer uma reação adversa cutânea severa, o uso de cefixima deve ser imediatamente descontinuado devendo ser desencadeadas as apropriadas medidas de emergência.

Tal como outras cefalosporinas, a cefixima pode também causar insuficiência renal aguda, incluindo nefrite intersticial. Quando a insuficiência renal aguda ocorre, a cefixima deve ser descontinuada e devem-se tomar medidas terapêuticas apropriadas.

Tricef deve ser usado com precaução especial na presença de insuficiência renal severa (ver secção 5.2).

O uso prolongado de cefixima pode originar o sobrecrecimento de agentes não sensíveis. O tratamento com antibióticos de largo espectro altera a flora normal do cólon e pode conduzir à colonização por estirpes de *Clostridium*. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é a principal causa de diarreia associada ao antibiótico. A colite pseudomembranosa está associada ao uso de antibióticos de largo espectro (macrólidos, penicilinas semissintéticas, lincosaminas e cefalosporinas inclusive a cefixima); é importante ter em consideração este diagnóstico nos doentes que desenvolvem diarreias associadas ao uso de antibióticos.

Alguns doentes com diarreia severa por colite pseudomembranosa, desenvolvida durante ou após o uso de cefixima, correram risco de vida, pelo que se deve tê-la em consideração (ver secção 4.8). Em caso de suspeita, a utilização de cefixima deve ser descontinuada e as medidas apropriadas de tratamento iniciadas. Pode haver necessidade de procedimentos endoscópicos digestivos, como a sigmoidoscopia ou bacteriológicos. As medidas de tratamento incluem fluidos, eletrólitos e suplementos proteicos. Se a colite não melhorar após a descontinuação do fármaco ou se os sintomas se agravarem está indicado o tratamento com vancomicina oral, sendo este o antibiótico de eleição na colite pseudomembranosa por *C. difficile*. Deverão ser excluídas outras causas de colite. Está contraindicada a utilização de fármacos que inibam a peristalse intestinal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os antiácidos não interferem na absorção da cefixima. Os inibidores da reabsorção tubular, como o probenecide, podem dificultar a excreção urinária da cefixima, aumentando os valores da $C_{máx}$ e da AUC_{24} .

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

Em comum com a generalidade das cefalosporinas, foi observado um aumento no tempo de protrombina em alguns doentes recomendando-se assim precaução na administração da cefixima em doentes a fazer tratamento anticoagulante ajuste da frequência de controlo do INR (International Normalized Ratio).

A administração de cefixima pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. É assim recomendado que sejam tomadas medidas contraceptivas adicionais não hormonais.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Nos ensaios pré-clínicos não foram detetadas diferenças entre o grupo de animais de controlo e o que recebeu o fármaco, no que aos parâmetros de fertilidade diz respeito como comportamento de acasalamento, taxa de gravidez, duração da gravidez ou do parto. A transferência transplacentar de cefixima foi cerca de 1% da dose administrada às ratas gestantes. A transferência através do leite materno foi de cerca de 1.5% do total administrado à mãe.

Embora a experiência animal não sugira qualquer tipo de toxicidade durante a gravidez, a inocuidade da cefixima durante a gravidez na espécie humana não está esclarecida. cefixima O Tricef não deve ser usado durante a gravidez e a lactação, salvo se o médico considerar essencial essa utilização.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis (de acordo com os resultados dos estudos clínicos) são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças é expectável se a mesma que em adultos.

Nesta secção foi utilizada a seguinte convenção para a classificação dos efeitos indesejáveis em termos de frequência:

- Muito frequentes: ($\geq 1/10$)
- Frequentes: ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Pouco frequentes: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Raros: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Muito raros: $< 1/10.000$
- Desconhecido (não pode ser calculado com base nos dados disponíveis)

Classe de sistemas de órgãos segundo base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Sobre infeção bacteriana Sobre infeção fúngica Colite associada ao antibiótico (ver secção 4.4)	Raros Muito raros
Doenças do sangue e sistema linfático	Eosinofilia	Raros
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade Choque anafilático, artrite reumatoide	Raros Muito raros

Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tonturas Hiperatividade psicomotora	Pouco frequentes Raros Muito raros
Doenças gastrointestinais	Diarreia Dor abdominal, náusea, vômitos Flatulência	Frequentes Pouco frequentes Raros
Afeções hepatobiliares	Hepatite, icterícia	Raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash Rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) Eritema multiforme Prurido Síndrome Stevens-Johnson Necrólise tóxica epidérmica Urticária	Pouco frequentes Raros Muito raros
Doenças renais e urinárias	Nefrite intersticial	Muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação das mucosas, febre	Raros
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das enzimas hepáticas no soro (transaminases, alcalino-fosfatases) Aumento da ureia no soro Aumento da creatinina no soro	Pouco frequentes Raros Muito raros

4.9 Sobredosagem

Não há informação de casos de sobredosagem. Doses de 2 g a adultos saudáveis provocaram efeitos gastrointestinais moderados do tipo dos observados com as doses terapêuticas.

Em caso de intoxicação aguda é de esperar o aparecimento de diarreia, vômitos e dores abdominais.

Não há antídotos específicos. Poderá fazer-se lavagem gástrica (se a ingestão foi há menos de 2 horas) e deverá hidratar-se o doente, reequilibrando-o eletroliticamente se tal for necessário.

A diálise peritoneal e a hemodiálise não retiram do sangue quantidades clinicamente significativas do antibiótico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.3 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de 3ª geração, código ATC: J01D D08 cefixima

Mecanismo de ação

A cefixima, única substância ativa de Tricef, é um agente bacteriano da classe das cefalosporinas de 3ª geração.

Como antibiótico beta-lactâmico que é, atua por inibição da síntese da parede bacteriana. É pois, um antibiótico bactericida. Graças à introdução de um radical carboximetoximino na posição 7 do núcleo cefémico, a cefixima apresenta uma elevada resistência à inativação pela generalidade das beta-lactamases produzidas por bactérias gram-positivas ou gram-negativas. Esta

característica traduz-se por uma atividade praticamente sobreponível sobre as bactérias sensíveis, quer estas sejam ou não produtoras de beta-lactamases.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)

O tempo (T) em que a concentração plasmática excede a CIM (concentração inibitória mínima) do microrganismo, tem demonstrado a melhor correlação de eficácia em estudos de PK/PD, estimando-se que a melhor resposta terapêutica ocorre quando $T > CIM$ é pelo menos 40-50% do intervalo entre tomas.

Mecanismo(s) de resistência

A resistência bacteriana à cefixima pode dever-se a um ou mais dos seguintes mecanismos:

- Hidrólise por beta-lactamase, expressas por indução ou repressão genética em bactérias Gram-negativas;
- Redução da afinidade de ligação da penicilina às proteínas;
- Redução da permeabilidade da membrana externa de bactérias Gram-negativas;
- Expressão de bombas membranares de efluxo ativo do antibiótico.

Numa célula bacteriana podem coexistir mais do que um dos mecanismos de resistência acima descritos. Dependendo do(s) mecanismo(s) presente(s), uma bactéria pode apresentar resistência cruzada a vários ou a todos antibióticos beta-lactâmicos ou a antibióticos de outras classes.

Valores de concentrações críticas (breakpoints)

Os breakpoints definidos pela EUCAST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana) em abril de 2010, para a cefixima são:

- H. influenzae: sensível ≤ 0.12 mg/l, resistente > 0.12 mg/l
- M. catarrhalis: sensível ≤ 0.5 mg/l, resistente > 1.0 mg/l
- Neisseria gonorrhoeae: sensível ≤ 0.12 mg/l, resistente > 0.12 mg/l
- Enterobacteriaceae: sensível ≤ 1.0 mg/l, resistente > 1.0 mg/l (apenas em infeções urinárias não complicadas). Poderá haver necessidade de pesquisar a produção de ESLB (beta-lactamases de espectro alargado) para efeitos de controlo de infeção, vigilância ou epidemiologia.

A prevalência de resistência adquirida poderá sofrer variações geográficas e no tempo. É desejável que para espécies selecionadas, exista informação local sobre resistências sobretudo quando do tratamento de infeções graves. Deve ser procurado aconselhamento especializado quando a prevalência local é tal que a utilidade do agente, em alguns tipos de infeções, seja questionável.

Microrganismos sensíveis
Gram-positivos aeróbios Streptococcus pneumoniae (sensível á penicilina) Streptococcus pyogenes
Gram-negativos aeróbios Escherichia coli% Haemophilus influenzae Klebsiella species% Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis%
Microrganismos em que a resistência adquirida pode ser um problema Enterobacter species
Microrganismos naturalmente resistentes Clostridium difficile Bacteroides fragilis Enterococci Pseudomonas species Staphylococcus aureus+

Streptococcus pneumoniae (resistente à penicilina)

% Os isolados produtores de ESLB são sempre resistentes

+Cefixima apresenta pouca atividade sobre estafilococos (apesar da sensibilidade à meticilina)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A presença de um radical vinílico em posição 3 confere à cefixima uma satisfatória capacidade para ser absorvida por via oral. Na verdade, a biodisponibilidade oral deste antibiótico anda à roda dos 48-50%. A presença de alimentos não prejudica a absorção oral da cefixima; o $T_{máx}$ está um pouco alargado, mas o $C_{máx}$ e a AUC_{24} não são modificadas.

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

Distribuição

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

As concentrações no tecido da vesícula biliar e na bile após uma dose de 400 mg no adulto aproximam-se dos 20 e dos 190 mcg/ml, respetivamente, 4 a 12 horas após a ingestão do antibiótico. Também as concentrações urinárias são elevadas.

Biotransformação

A cefixima sofre moderada metabolização no organismo sendo essencialmente excretada, sob forma ativa, principalmente pela bile e em apreciável quantidade (de 20 a 30% da dose absorvida) na urina.

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

Eliminação

As concentrações na urina e na bile são muito elevadas, uma vez que a eliminação se faz por estas vias.

Populações especiais

- Crianças:

Verifica-se haver uma semivida mais longa, AUC_{24} mais elevado e maior excreção urinária em lactentes quando comparados com crianças mais velhas, nestes os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis aos dos adultos.

- Doentes idosos;

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

- Insuficiência hepática:

Não se verificou variação da $C_{máx}$ ou da AUC_{24} em doentes cirróticos após administração de 200 mg de cefixima, no entanto o tempo para $C_{máx}$ e a $T_{1/2\beta}$ estão aumentados, assim como a clearance renal. Não foram detetados metabolitos no soro ou na urina.

- Insuficiência Renal:

Apesar de só 20 a 30% da dose absorvida ser excretada pela urina, as $C_{máx}$ e o $T_{1/2\beta}$ aumentam, para uma mesma dose, à medida que a insuficiência renal é mais grave. Assim, se para uma

depuração de creatinina superior a 20 ml/min esses aumentos não são suficientes para exigir uma redução da posologia, o mesmo não sucede quando a depuração de creatinina é igual ou inferior a 20 ml/min. Nestas últimas circunstâncias as $C_{m\acute{a}x}$ podem duplicar e $T_{1/2\beta}$ quase triplicar, pelo que é então necessário reduzir a dose para metade (em regra para 200 mg/dia nos adultos e para 4 mg/kg diariamente nas crianças).

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos efetuados em roedores e cães demonstraram que a cefixima é desprovida de efeitos tóxicos em dose única ou em administrações repetidas. Não foram detetadas propriedades mutagénicas ou clastogénicas. A capacidade e o comportamento reprodutivo dos animais testados não foi alterada. Nos ratos e nos ratinhos a cefixima não é teratogénica.

O efeito carcinogénico a longo prazo não foi avaliado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
Amido pré-gelificado,
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado,
Estearato de magnésio,
Parafina líquida,
Hipromelose,
Laurissulfato de sódio e
Dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Tricef são acondicionados em blisters Alu/Alu e inseridos em caixa de cartão. As embalagens são de 1, 6, 8 e 12 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bialport - Produtos Farmacêuticos, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4549796 - 1 comprimido revestido por película; 400mg; blister Alu/Alu
Nº de registo: 4549895 - 6 comprimidos revestidos por película; 400mg; blister Alu/Alu
Nº de registo: 9725119 - 8 comprimidos revestidos por película; 400mg; blister Alu/Alu
Nº de registo: 4549994 - 12 comprimidos revestidos por película; 400mg; blister Alu/Alu

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

Data da primeira autorização: 06 de outubro de 1989
Data da última renovação: 06 de outubro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO