

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISOCEF 200 mg capsule rigide
ISOCEF 200 mg granulato per sospensione orale
ISOCEF 400 mg capsule rigide
ISOCEF 400 mg granulato per sospensione orale
ISOCEF 36 mg/ml granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ISOCEF 200 mg capsule rigide

Principio attivo:

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ceftibuten.

ISOCEF 200 mg granulato per sospensione orale

Principio attivo:

Ogni bustina contiene 200 mg di ceftibuten.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 1,11 g saccarosio e 5,56 mg di sodio benzoato.

ISOCEF 400 mg capsule rigide

Principio attivo:

Ogni capsula rigida contiene 400 mg di ceftibuten.

ISOCEF 400 mg granulato per sospensione orale

Principio attivo:

Ogni bustina contiene 400 mg di ceftibuten.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 2,23 g saccarosio e 11,12 mg di sodio benzoato.

ISOCEF 36 mg/ml granulato per sospensione orale

Principio attivo:

100 g di granulato contengono 14,40 g di ceftibuten.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flacone contiene 80,31 g saccarosio e 0,40 g di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORME FARMACEUTICHE

Capsule rigide.

Granulato per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Isocef è indicato nel trattamento delle infezioni dovute a patogeni sensibili, in particolare:

- **Infezioni delle alte vie respiratorie:** faringiti, tonsilliti, sinusiti, otite media.
- **Infezioni delle basse vie respiratorie:** bronchite, polmonite primaria acquisita in comunità, broncopolmonite.
- **Infezioni delle vie urinarie:** pielite acuta e cronica, cistopielite, cistite, uretrite. Come medicinale di seconda scelta nella uretrite acuta gonococcica non complicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Infezioni delle basse vie respiratorie

Polmonite: 200 mg due volte/die;
bronchite: 400 mg una volta/die.
Infezioni delle alte vie respiratorie: 400 mg una volta/die.
Infezioni delle vie urinarie: 400 mg una volta/die.

Popolazione pediatrica

Bambini oltre i 6 mesi di età

Infezioni delle basse vie respiratorie non complicate: 9,0 mg/kg una volta/die.
Infezioni delle vie alte aeree (per es otite media): 9,0 mg/kg una volta/die.
Infezioni delle vie urinarie: 9,0 mg/kg una volta/die.

La dose massima giornaliera nei bambini non deve superare i 400 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Isocef granulato per sospensione orale può essere assunto da una a due ore prima o dopo i pasti.

Isocef capsule può essere assunto senza tener conto dell'orario dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altra cefalosporina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Isocef non deve essere somministrato in pazienti che hanno manifestato reazioni note serie o acute d'ipersensibilità (anafilassi) verso le penicilline o altri antibiotici betalattamici.

L'esperienza nei bambini al di sotto dei sei mesi di età non è sufficiente a stabilire la sicurezza del ceftibuten in questa popolazione di pazienti.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale marcata o in pazienti soggetti a dialisi il dosaggio di Isocef può richiedere un aggiustamento. Isocef è prontamente dializzabile. I pazienti in dialisi devono essere attentamente monitorati, prevedendo la somministrazione di Isocef immediatamente dopo la dialisi.

La farmacocinetica e la posologia del ceftibuten non vengono influenzate da una modesta alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina compresa tra 50-79 ml/min). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30-49 ml/min la dose giornaliera dovrebbe essere dimezzata. Con valori di clearance della creatinina inferiori è richiesto un ulteriore aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico può rendersi necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti in trattamento dialitico 2/3 volte alla settimana, si consiglia di somministrare una dose singola di Isocef da 400 mg al termine di ogni trattamento dialitico.

Gastrointestinale

Isocef deve essere prescritto con cautela in individui con storia di affezioni gastrointestinali complicate, in particolare colite cronica.

Clostridium difficile

Durante la terapia con Isocef e altri antibiotici ad ampio spettro, si può manifestare un'alterazione della flora intestinale con insorgenza di diarrea associata all'antibiotico inclusa la colite pseudomembranosa dovuta alle tossine del *Clostridium difficile*. I pazienti possono presentare diarrea da moderata a grave o mortale, con o senza disidratazione, sia durante che dopo

il trattamento con l'antibiotico associato. È importante tener presente questa diagnosi per ogni paziente che presenti diarrea persistente nel corso dell'assunzione o fino a due mesi dopo la somministrazione di Isocefo di un altro antibiotico a largo spettro.

Forme lievi di colite pseudomembranosa rispondono in genere favorevolmente alla semplice interruzione del medicinale. In forme moderate o gravi il trattamento deve includere la sigmoidoscopia, opportune ricerche batteriologiche e la somministrazione di liquidi, elettroliti e proteine. Nei casi in cui la colite non migliora dopo la sospensione del medicinale e nei casi gravi, la somministrazione di vancomicina per via orale costituisce il trattamento di scelta della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* indotta da antibiotici. Devono essere escluse altre cause di colite.

Ipersensibilità

Gli antibiotici cefalosporinici devono essere somministrati con estrema cautela a pazienti con allergia conosciuta o sospetta alle penicilline. Circa il 5% dei pazienti con allergia documentata alle penicilline evidenzia reattività crociata agli antibiotici cefalosporinici. Sono state osservate gravi reazioni di ipersensibilità acuta (anafilassi) anche in individui che ricevono penicilline o cefalosporine, e si può osservare un'iper-reattività crociata con anafilassi. Se si osserva una reazione allergica con Isocefsi consiglia di interromperne l'uso e somministrare una terapia appropriata. L'anafilassi grave richiede un appropriato trattamento di emergenza come indicato clinicamente (adrenalina, infusione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di ossigeno, antistaminici, corticosteroidi, altre amine pressorie).

Si deve prestare inoltre estrema cautela quando si somministra Isocefa pazienti con reazioni allergiche di qualsiasi tipo (ad esempio raffreddore da fieno o asma bronchiale), poiché questi pazienti sono sottoposti ad un maggiore rischio di reazioni d'ipersensibilità gravi.

Se durante l'uso di Isocefsi manifestano convulsioni o shock allergico, è necessario sospendere immediatamente la somministrazione di Isocefed e iniziare tempestivamente l'appropriato trattamento medico.

Ematologia

Le cefalosporine, ceftibuten incluso, in rari casi possono diminuire l'attività della protrombina portando ad un prolungamento del tempo di tromboplastina, specialmente in pazienti precedentemente stabilizzati con terapia anticoagulante orale. Il tempo di tromboplastina oppure l'INR (International Normalized Ratio) deve essere monitorato. Se indicato, la vitamina K deve essere somministrata in questi pazienti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Isocef granulato contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Isocef granulato per sospensione orale contiene sodio benzoato. Nei neonati può aumentare il rischio di ittero.

All'apertura del flacone o delle bustine si può riscontrare un odore sulfureo che non altera la qualità del prodotto. Dopo ricostituzione, l'odore sulfureo scompare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione tra Isocefed ognuna delle seguenti sostanze: antiacidi ad elevato contenuto di alluminio-magnesio idrossido,

ranitidina e teofillina in dose singola somministrata per via endovenosa. Non si sono verificate interazioni significative. Non sono noti gli effetti di Isocefsui livelli plasmatici e sulla farmacocinetica della teofillina somministrata oralmente.

Le cefalosporine, ceftibuten incluso, in rari casi possono diminuire l'attività della protrombina portando ad un tempo di protrombina prolungato, specialmente in pazienti precedentemente stabilizzati con terapia anticoagulante orale. Il tempo di protrombina deve essere monitorato nei pazienti a rischio, somministrando se necessario Vitamina K.

Ad oggi non sono state riportate significative interazioni con altri farmaci. Non sono state osservate con Isocefinterazioni chimiche o con test di laboratorio. È stato riportato con l'uso di altre cefalosporine un falso positivo nel test di Coombs diretto. Tuttavia, i risultati dei test in cui venivano utilizzati eritrociti di volontari sani al fine di valutare la capacità di Isocefnel provocare reazioni "in vitro" nel test di Coombs diretto, non hanno evidenziato reazioni positive anche fino a concentrazioni di 40 µg/ml.

L'assunzione concomitante di cibo non interferisce con l'efficacia di Isocefcapsule, mentre può ritardare e diminuire l'assorbimento di Isocefsospensione.

4.6 Fertilità gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi controllati ed adeguati sull'uso del medicinale in donne in gravidanza o durante le doglie o il parto. Poiché attualmente non c'è esperienza clinica nell'uso di ceftibuten durante la gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo quando realmente necessario, sotto il diretto controllo del medico. Poiché gli studi sulla riproduzione effettuati negli animali non sempre sono predittivi per gli esseri umani, la somministrazione di Isocef durante la gravidanza e l'allattamento deve essere valutata in termini di rischio potenziale e beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Ceftibuten è escreto nel latte materno, pertanto i lattanti possono manifestare modifiche nella flora intestinale con diarrea e colonizzazione di lieviti, tali da richiedere l'eventuale sospensione dell'allattamento.

A causa dello sviluppo di una possibile sensibilizzazione, Isocefdeve essere somministrato durante l'allattamento solo quando i benefici siano chiaramente maggiori dei rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Isocef non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, che sono stati condotti su circa 3000 pazienti, gli effetti avversi più frequentemente riportati sono stati nausea (3%), diarrea (3%) (vedere paragrafo 4.4) e cefalea (2%).

All'interno della classificazione organo-sistemica, gli eventi avversi sono elencati utilizzando le seguenti categorie di frequenza: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o attraverso la sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con Isocef	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Non comune:	Candidiasi (orale), infezione vaginale
Raro:	Colite da <i>Clostridium difficile</i>
Non nota:	Superinfezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Eosinofilia, positività al test di Coombs diretto*, diminuzione dell'emoglobina, prolungamento del tempo di protrombina, aumento dell'INR
Raro:	Leucopenia, trombocitemia, anemia aplastica, anemia emolitica, disturbi emorragici, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Malattia da siero; Reazioni d'ipersensibilità incluse reazione anafilattica, broncospasmo, eruzione cutanea, orticaria, reazione di fotosensibilità, prurito, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Anoressia
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	Nei bambini: agitazione, insonnia
Non nota:	Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Diminuzione del senso del gusto (disgeusia)
Raro:	Convulsioni
Molto raro:	Parestesia, sonnolenza Nei bambini: ipercinesia
Non nota:	Afasia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Molto raro:	Vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Congestione nasale, dispnea

Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, diarrea
Non comune:	Gastrite, vomito, dolore addominale, costipazione, secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza, incontinenza fecale
Non nota:	Melena
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Iperbilirubinemia*, aumento delle AST e delle ALT
Raro:	Aumento della lattato deidrogenasi (LDH) del sangue
Non nota:	Disturbi epatobiliari, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Nei bambini: dermatite da pannolino
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Disuria Nei bambini: ematuria Compromissione renale*, nefropatia tossica*, glicosuria renale* e chetonuria*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto raro:	Affaticamento Nei bambini: irritabilità, raffreddamento

*osservate con altre cefalosporine e che possono manifestarsi con l'uso di Isocef.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riscontrate manifestazioni tossiche a seguito di un accidentale sovradosaggio di Isocef.

Può essere indicata una lavanda gastrica, non esiste un antidoto specifico. Elevate quantità di Isocef possono essere rimosse dalla circolazione sanguigna per mezzo dell'emodialisi. Non è stata determinata l'effettiva rimozione effettuata dalla dialisi peritoneale.

In soggetti adulti volontari sani che hanno assunto singole dosi fino a due grammi di Isocef non sono state osservate reazioni avverse serie e tutti gli esami di laboratorio e clinici hanno mostrato valori normali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici beta-lattamici. Cefalosporine. Codice ATC: J01DD14

ISOCEF è un antibiotico cefalosporinico semisintetico.

Il ceftibuten possiede un ampio spettro d'attività battericida nei confronti di batteri Gram-negativi e batteri Gram-positivi.

Il ceftibuten ha dimostrato di possedere un'elevata attività (bassa MIC) contro *E. Coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus*, *Salmonella* spp., *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*.

È attivo anche nei confronti di *Citrobacter* sp., *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. e *Streptococcus pneumoniae*.

I microorganismi sensibili comprendono specie frequentemente coinvolte nelle infezioni delle alte e basse vie respiratorie e nelle infezioni acute e complicate delle vie urinarie.

Non è attivo nei confronti di Stafilococchi, Enterococchi o *Pseudomonas* spp.

Tuttavia, questi organismi non sono comunemente implicati nelle indicazioni proposte per ceftibuten.

Attività antibatterica e meccanismo d'azione

Come per la gran parte degli antibiotici beta-lattamici, l'attività battericida del ceftibuten deriva dall'inibizione della sintesi della parete cellulare.

Grazie alla sua struttura chimica il ceftibuten è altamente stabile nei confronti delle beta-lattamasi.

Molti microorganismi produttori di beta-lattamasi resistenti alle penicilline o ad altre cefalosporine possono essere inibiti dal ceftibuten.

Il ceftibuten è altamente stabile nei confronti delle cefalosporinasi cromosomiche e delle penicillinasi mediate dai plasmidi, tranne per le beta-lattamasi prodotte da *B. fragilis*.

Il ceftibuten si lega essenzialmente alle PBP-3 di *E. Coli*, dando origine a dosi pari a 1/4-1/2 della concentrazione minima inibente (MIC), alla formazione di forme filamentose, mentre si osserva lisi a dosi pari a 2 volte la MIC.

La concentrazione minima battericida (CMB) per *E. Coli* sensibile e resistente ad ampicillina è quasi uguale alla MIC.

Una elevata biodisponibilità nei liquidi extracellulari consente al ceftibuten di agire su patogeni solo moderatamente sensibili "in vitro" (vedi farmacocinetica).

Test di sensibilità:

Test di sensibilità di diluizione in brodo

Metodi quantitativi sono usati per determinare le concentrazioni minime inibenti (MIC) antimicrobiche. Queste MIC forniscono delle stime sulla sensibilità dei batteri ai composti antimicrobici. Le MIC devono essere determinate usando una procedura standardizzata. Le procedure standardizzate si basano su un metodo di diluizione con concentrazioni di inoculo standardizzate e concentrazioni di ceftibuten polvere standardizzate. Procedure standardizzate e criteri interpretativi (breakpoint) sono fornite dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; documento M07-A9) come anche dal European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

I valori delle MIC devono essere interpretati in base ai breakpoint stabiliti dal CLSI (Tabella 1) o dall'EUCAST (tabella 2).

Tabella 1: CLSI MIC Breakpoint

Organismo	Sensibile	Intermedio	Resistente
-----------	-----------	------------	------------

Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l*	16 mg/l*	≥ 32 mg/l*
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>H. parainfluenzae</i> ***	≤ 2 mg/l**	—	—

*si applica soltanto a isolati del tratto urinario.

**Per alcune combinazioni organismo/antimicrobico, l'assenza o la rara insorgenza di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati diverse da "sensibile". Per i ceppi indicativi di una categoria "non sensibile", l'identificazione dell'organismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati (M100-S23).

****Haemophilus* spp. devono essere testate nell'*Haemophilus* Test Medium (HTM).

Tabella 2: EUCAST MIC Breakpoint

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l

Sensibilità di diffusione su disco

Anche i metodi quantitativi che richiedono una misurazione dei diametri della zona forniscono delle stime sulla sensibilità dei batteri ai composti antimicrobici. Una tale procedura standardizzata richiede l'uso di concentrazioni di inoculo standardizzate e dischi di carta impregnati con 30 mcg di ceftibuten. I risultati devono essere interpretati in base ai breakpoint di diffusione su disco del CLSI (Tabella 3) o dell'EUCAST (Tabella 4).

Tabella 2: Breakpoint per la diffusione su disco del CLSI (diametro della zona in mm)

Organismo	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> *	≥ 21 mm*	18-20 mm*	≤ 17 mm*
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>H. parainfluenzae</i> ***	≥ 28 mm**	—	—

*si applica soltanto a isolati del tratto urinario.

**Per alcune combinazioni organismo/antimicrobico, l'assenza o la rara insorgenza di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati diverse da "sensibile". Per i ceppi indicativi di una categoria "non sensibile", l'identificazione dell'organismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati (M100-S23).

****Haemophilus* spp. devono essere testate nell'*Haemophilus* Test Medium (HTM).

Per streptococchi del gruppo A soltanto un isolato che è sensibile alla penicillina (diametro della zona ≥24 mm usando un disco da 10 unità) può essere considerato sensibile a ceftibuten quando usato per un'indicazione approvata.

Tabella 4: Breakpoint di diffusione su disco dell'EUCAST (diametro della zona in mm)

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	≥ 23 mm	<23 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> *	≥ 25 mm	<25 mm

*uso di Mueller Hinton agar con sangue defibrinato di cavallo al 5% e 20 mg/l di β-NAD (MH-F)

Controllo di qualità

Le procedure standardizzate, quali i test di diluizione in brodo e di diffusione su disco, richiedono l'utilizzo di ceppi per il controllo di qualità di laboratorio.

Gli intervalli del controllo di qualità sono stati approvati dal CLSI (Tabella 5 test della diluizione in brodo; Tabella 6 test della diffusione su disco) e dall'EUCAST (Tabella 7 test della diluizione in brodo; Tabella 8 test della diffusione su disco).

Tabella 5: Intervalli del controllo di qualità del CLSI per il test della diluizione in brodo

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mg/l)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12-0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,25-1 mg/l

Tabella 6: Intervalli del controllo di qualità del CLSI per il test di diffusione su disco (disco da 30 mcg di ceftibuten)

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	29-36 mm

Tabella 7: Intervalli del controllo di qualità dell'EUCAST per il test della diluizione in brodo

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mg/l)	
	Target	Range
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,25 mg/l	0,12-0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0,03 mg/l	0,016-0,06 mg/l

Tabella 8: Intervalli del controllo di qualità dell'EUCAST per il test di diffusione su disco (disco da 30 mcg di ceftibuten)

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mm)	
	Target	Range
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	31	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468	33	30-36 mm

Attività antibatterica "in vitro"

Il ceftibuten evidenzia una spiccata attività battericida; il numero delle cellule batteriche vive declina nettamente a concentrazioni pari al 50% o più della MIC; a concentrazioni pari a 2 volte la MIC la mortalità è del 99,9% con nessuna ricrescita osservata nelle 24 ore.

Nei volontari sani trattati con dosi fino a 2 g di **ISOCEF**, non sono stati osservati effetti collaterali gravi e tutti i parametri di laboratorio sono rimasti entro i limiti normali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le dosi somministrate oralmente sono ben assorbite, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 2-3 ore.

Il picco medio plasmatico dopo somministrazione orale di una dose singola di 200 mg è pari a 9,9 mcg/ml (range: 7,7-11,9 mcg/ml); mentre dopo somministrazione di una dose orale singola di 400 mg il picco medio plasmatico è circa pari a 17,0 mcg/ml (range: 9,5-29,9).

Quando somministrato per via orale in assenza di cibo, l'assorbimento è intorno al 90% della dose, valutato sulla base del recupero urinario.

La somministrazione concomitante di 400 mg di **ISOCEF** capsule con un pasto ad alto contenuto calorico (800 calorie) e ricco di lipidi rallenta ma non diminuisce l'assorbimento di ceftibuten, mentre, come dimostrato da alcuni studi, rallenta e diminuisce l'assorbimento di **ISOCEF** sospensione.

Il ceftibuten penetra facilmente nei fluidi interstiziali, raggiungendo concentrazioni simili a quelle sieriche, che si mantengono più a lungo.

Il metabolita principale, trans-ceftibuten, che possiede una attività antibiotica 8 volte inferiore al ceftibuten, rappresenta il 7,2-9,2% della quantità di farmaco totale escreto.

Il ceftibuten è escreto per via renale e il 62-68% della dose somministrata viene escreta in forma immodificata nelle urine.

La clearance renale è quasi identica alla clearance totale, indicando che il ceftibuten viene eliminato principalmente per via renale.

L'emivita del ceftibuten in soggetti sani è di circa 2-2,3 ore. In soggetti con modesta alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina da 30 a 49 ml/min) la emivita plasmatica media è prolungata a 7,1 ore.

Il farmaco è dializzabile sia con l'emodialisi che con la dialisi peritoneale in quantità pari al 65% della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il ceftibuten evidenzia una tossicità molto bassa quando somministrato ad animali da laboratorio a dosi da 250 a 1000 volte più alte della dose utilizzata nell'uomo.

Diversamente da altre cefalosporine il ceftibuten non evidenzia nefrotossicità se somministrato i.v. a dosi di 1000 mg/kg ai conigli. Il ceftibuten ha un legame proteico dell'80% circa nelle scimmie, del 30% circa nel ratto, del 17% circa nel topo e del 65% circa nell'uomo.

Il ceftibuten non evidenzia un rilevante potenziale antigenico.

Il ceftibuten non evidenzia alcun effetto "disulfiram-like" nei ratti, mentre evidenzia una tossicità acuta e cronica molto bassa nel ratto e nel cane alle dosi studiate (tossicità acuta: ratto 5000-10000 mg/kg; cane 2500-5000 mg/kg; tossicità cronica: ratto 100-1000 mg/kg; cane 150-600 mg/kg).

Il ceftibuten non altera il ciclo sessuale e la capacità riproduttiva sia dei ratti sia della loro progenie.

Il ceftibuten non evidenzia alcun effetto teratogeno nei ratti fino a 4000 mg/kg/die e nei conigli fino a 40 mg/Kg/die, così come non induce effetti mutageni in tutti i test presi in esame.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ISOCEF 200 mg capsule rigide

Cellulosa microcristallina, Sodio amidoglicolato, magnesio stearato.

Componenti della capsula: Gelatina, Titanio diossido, Sodio laurilsolfato.

Componenti della banda di sigillatura: Gelatina, Polisorbato 80.

ISOCEF 200 mg granulato per sospensione orale

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

ISOCEF 400 mg capsule rigide

Cellulosa microcristallina, Sodio amidoglicolato, magnesio stearato.

Componenti della capsula: Gelatina, Titanio diossido, Sodio laurilsolfato.

Componenti della banda di sigillatura: Gelatina, Polisorbato 80.

ISOCEF 400 mg granulato per sospensione orale

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

ISOCEF 36 mg/ml granulato per sospensione orale

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Biossido di Silicio, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro

Isocef200 mg capsule rigide	2 anni
Isocef200 mg granulato per sospensione orale	18 mesi
Isocef400 mg capsule rigide	2 anni
Isocef400 mg granulato per sospensione orale	18 mesi
Isocef36 mg/ml granulato per sospensione orale – flacone	18 mesi

Dopo ricostituzione

Sospensione ricostituita: 14 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Isocef200 mg capsule rigide – 6 capsule rigide in blister

Isocef200 mg capsule rigide – 12 capsule rigide in blister

Isocef200 mg granulato per sospensione orale – 6 bustine

Isocef200 mg granulato per sospensione orale – 12 bustine

Isocef400 mg capsule rigide – 4 capsule rigide in blister

Isocef400 mg capsule rigide – 6 capsule rigide in blister

Isocef400 mg granulato per sospensione orale – 4 bustine

Isocef400 mg granulato per sospensione orale – 6 bustine

Isocef36 mg/ml granulato per sospensione orale – 1 flacone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Capsule: le capsule devono essere inghiottite con un po' d'acqua.

Bustine: il contenuto delle bustine va disperso in una piccola quantità di acqua e bevuto subito.

Preparazione della sospensione orale: Agitare il flacone prima di aggiungere l'acqua per favorire la dispersione del granulato. Riempire di acqua il misuratore annesso fino alla tacca "livello acqua" incisa sullo stesso. Aggiungere metà di questa acqua nel flacone, chiuderlo, capovolgerlo ed agitarlo vigorosamente. Aggiungere nel flacone l'acqua rimasta nel misuratore, chiudere e agitare vigorosamente fino a ottenere una completa dispersione del granulato. Dopo ricostituzione, la sospensione è stabile per 14 giorni. Agitare la sospensione prima di ogni somministrazione.

15 g di granulato, dispersi nella quantità prevista di acqua, forniscono 60 ml di sospensione contenente 36 mg/ml di ceftibuten.

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZO DEL DOSATORE

Dopo la ricostituzione della sospensione procedere come segue:

- 1) Sfilare il cappuccio protettivo colorato del dosatore
- 2) Inserire il dosatore fino in fondo al flacone



- 3) Aspirare la sospensione tirando solo l'apposito pistone graduato fino al raggiungimento della tacca corrispondente al peso del bambino.

SOMMINISTRARE 1 VOLTA AL GIORNO



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - via Civitali, 1- 20148 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Isocef200 mg capsule rigide – 6 capsule rigide	A.I.C. n. 027850066
Isocef200 mg capsule rigide – 12 capsule rigide	A.I.C. n. 027850167
Isocef200 mg granulato per sospensione orale– 6 bustine	A.I.C. n. 027850080
Isocef200 mg granulato per sospensione orale–12 bustine	A.I.C. n. 027850179
Isocef400 mg capsule rigide – 4 capsule rigide	A.I.C. n. 027850078
Isocef400 mg capsule rigide – 6 capsule rigide	A.I.C. n. 027850142
Isocef400 mg granulato per sospensione orale– 4 bustine	A.I.C. n. 027850092
Isocef400 mg granulato per sospensione orale– 6 bustine	A.I.C. n. 027850155
Isocef36 mg/ml granulato per sospensione orale–1 flacone	A.I.C. n. 027850104

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 marzo 1992

Data del rinnovo più recente: 03 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO