

**Disclaimer:**

The English language text below is provided by Specific Pharma a/s as guidance for healthcare personnel for a better understanding of the original foreign language product information. Specific Pharma a/s cannot be held responsible for any inaccuracies in or misuse of the translation. The translation is for healthcare personnel use only.

**NOTE:** The product information is only partially translated. The healthcare personnel should therefore still search for more information in the original product information.

---

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ISOCEF 200 mg hard capsules  
ISOCEF 200 mg granules for oral suspension  
ISOCEF 400 mg hard capsules  
ISOCEF 400 mg granules for oral suspension  
ISOCEF 36 mg/mL granules for oral suspension

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

**ISOCEF 200 mg hard capsules**

Active substance:  
Each hard capsule contains 200 mg of ceftibuten.

**ISOCEF 200 mg granules for oral suspension**

Active substance:  
Each sachet contains 200 mg of ceftibuten.  
Excipients with known effects.  
Each sachet contains 1.11 g of sucrose and 5.56 mg of sodium benzoate.

**ISOCEF 400 mg hard capsules**

Active substance:  
Each hard capsule contains 400 mg of ceftibuten.

**ISOCEF 400 mg granules for oral suspension**

Active substance:  
Each sachet contains 400 mg of ceftibuten.  
Excipients with known effects.  
Each sachet contains 2.23 g of sucrose and 11.12 mg of sodium benzoate.

**ISOCEF 36 mg/mL granules for oral suspension**

Active substance:  
100 g of granules contain 14.40 g of ceftibuten.  
Excipients with known effects.  
Each bottle contains 80.31 g of sucrose and 0.40 g of sodium benzoate.

For the full list of excipients, see section 6.1

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Hard capsules.

Granules for oral suspension.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1. Therapeutic indications

Isocef is indicated for the treatment of infections caused by sensitive pathogens, in particular:

- **Upper respiratory tract infections:** pharyngitis, tonsillitis, sinusitis, otitis media.

- **Lower respiratory tract infections:** bronchitis, community-acquired pneumonia, bronchopneumonia.

- **Urinary tract infections:** acute and chronic pyelitis, cystopyelitis, cystitis, urethritis. As a second-line medicinal product in uncomplicated acute gonococcal urethritis.

### 4.2. Posology and method of administration

#### Posology

##### **Adults**

*Lower respiratory tract infections*

Pneumonia: 200 mg twice daily;

Bronchitis: 400 mg once daily.

*Upper respiratory tract infections:* 400 mg once daily.

*Urinary tract infections:* 400 mg once daily.

##### **Paediatric population**

##### **Children under 6 months**

*Uncomplicated lower respiratory tract infections:* 9.0 mg/kg once daily.

*Upper respiratory tract infections (for example otitis media):* 9.0 mg/kg once daily.

*Urinary tract infections:* 9.0 mg/kg once daily.

Children should not exceed the maximum daily dose of 400 mg/day.

The safety and efficacy in children under 6 months have not yet been established.

#### Method of administration

Isocef granules for oral suspension can be taken one or two hours before or after meals.

Isocef capsules can be taken on an empty stomach or with food.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.3 Shelf life

#### **Unopened packaging**

|   |           |
|---|-----------|
| Isocef 200 mg hard capsules                           | 2 years   |
| Isocef 200 mg granules for oral suspension            | 18 months |
| Isocef 400 mg hard capsules                           | 2 years   |
| Isocef 400 mg granules for oral suspension            | 18 months |
| Isocef 36 mg/mL granules for oral suspension – bottle | 18 months |

#### **After reconstitution**

Reconstituted solution: 14 days.

**6.4. Special precautions for storage**  
Store below 25°C.

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

## **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 Isocef o 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 interrompere 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 Isocef a 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 e 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 Isocef sui 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 Isocef interazioni 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 Isocef nel 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, Isocef deve 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              |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>   |                               |
| Non comune:  | Candidiasi (orale), infezione |



|  |  |
|--|--|
|  | vaginale   |
| Raro:  | Colite da <i>Clostridium difficile</i>   |
| Non nota:  | Superinfezione   |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            |  |
| 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  |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  |  |
| 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 |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       |  |
| Non comune:  | Anoressia  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                             |  |
| Molto raro:  | Nei bambini: agitazione, insonnia  |
| Non nota:  | Disturbi psicotici   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     |  |
| Comune:  | Cefalea  |
| Non comune:  | Diminuzione del senso del gusto (disgeusia)  |
| Raro:  | Convulsioni  |
| Molto raro:  | Parestesia, sonnolenza<br>Nei bambini: ipercinesia   |
| Non nota:  | Afasia   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |  |
| Molto raro:  | Vertigine  |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |  |
| Non comune:  | Congestione nasale, dispnea  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |  |
| Comune:  | Nausea, diarrea  |
| Non comune:  | Gastrite, vomito, dolore addominale, costipazione, secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza, incontinenza fecale   |
| Non nota:  | Melena   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            |  |

|   |   |
|---|---|
| Non comune:   | Iperbilirubinemia*, aumento delle AST e delle ALT   |
| Raro:   | Aumento della lattato deidrogenasi (LDH) del sangue   |
| Non nota:   | Disturbi epatobiliari, ittero   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |   |
| Non comune:   | Nei bambini: dermatite da pannolino   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |   |
| Non comune:   | Disuria<br><br>Nei bambini: ematuria<br><br>Compromissione renale*, nefropatia tossica*, glicosuria renale* e chetonuria* |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |
| Molto raro:   | Affaticamento<br>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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 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**

Tecnica di diffusione: i risultati di laboratorio ottenuti utilizzando dischi singoli contenenti 30 mcg di ceftibuten, devono essere interpretati secondo i seguenti criteri: diametro della zona  $\geq 21$  mm indica sensibilità; 18-20 mm moderata sensibilità;  $\leq 17$  mm resistenza. Per l'*Haemophilus* una zona  $> 28$  mm indica sensibilità. Isolati di Pneumococco con zona di oxacillina superiore a 20 mm sono sensibili al ceftibuten.

Le procedure standard richiedono l'utilizzo di microrganismi di controllo di laboratorio. Il disco da 30 mcg dovrebbe dare una zona con diametro di 29-35 mm per *E.Coli* ATCC 25922 e di 29-35 mm per l'*H.influenzae* ATCC 9247.

I dischi da 30 mcg di ceftibuten devono essere utilizzati per tutti i test in vitro degli isolati. La classe di dischi (cephalothin) utilizzata per testare la sensibilità alla cefalosporina non è appropriata a causa delle differenze nello spettro con il ceftibuten.

Tecnica di diluizione: i microrganismi possono essere considerati sensibili al ceftibuten se la MIC è  $\leq 18$  mcg/ml e resistenti se la MIC è  $\geq 32$  mcg/ml. I microrganismi con una MIC pari a 16 mcg/ml sono moderatamente sensibili.

Come i metodi standard di diffusione, le procedure di diluizione richiedono l'utilizzo di microrganismi di controllo di laboratorio. La polvere di ceftibuten standard dà valori di MIC compresi tra 0,125 e 0,5 mcg/ml per l'E.Coli ATCC 25922,  $\geq 32$  mcg/ml per lo S.Aureus ATCC 29213, e 0,25-1,0 mcg/ml per l'H.influenzae ATCC 49247.

#### **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 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, Simecicone, 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, Simecicone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

#### **ISOCEF 36 mg/ml granulato per sospensione orale**

Polisorbato 80, Simecicone, 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 DI**



## **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**

Agenzia Italiana del Farmaco