

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

CRONOCEF 250 mg compresse
CRONOCEF 500 mg compresse
CRONOCEF 125 mg/5 ml polvere per sospensione orale
CRONOCEF 250 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CRONOCEF 250 mg compresse

Ogni compressa contiene

Principio attivo: cefprozil monoidrato, pari a cefprozil 250 mg.

CRONOCEF 500 mg compresse

Ogni compressa contiene

Principio attivo: cefprozil monoidrato, pari a cefprozil 500 mg.

CRONOCEF 125 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Un flacone da 100 ml di sospensione estemporanea contiene

Principio attivo: cefprozil monoidrato, pari a cefprozil 2,5 g.

CRONOCEF 250 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Un flacone da 60 ml di sospensione estemporanea contiene

Principio attivo: cefprozil monoidrato, pari a cefprozil 3 g.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Polvere per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRONOCEF è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni sostenute da batteri sensibili:

- Infezioni delle vie aeree superiori comprese faringite, tonsillite, sinusite e otite media.
- Infezioni delle vie aeree inferiori comprese bronchite e polmonite.
- Infezioni della cute ed annessi.
- Infezioni non complicate delle vie urinarie, compresa la cistite acuta.

Esami colturali e test di sensibilità dovrebbero essere effettuati, se necessari, per valutare la sensibilità del germe infettante al cefprozil.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CRONOCEF può essere somministrato indipendentemente dall'ingestione di cibo, che non ne modifica l'assorbimento.

Adulti e bambini sopra 12 anni:

CRONOCEF va somministrato per via orale nel trattamento delle infezioni sostenute da batteri sensibili alle dosi seguenti:

Infezioni delle vie aeree superiori	500 mg ogni 24 ore
Sinusite	250 mg ogni 12 ore
Infezioni delle vie aeree inferiori	500 mg ogni 12 ore
Infezioni non complicate delle vie urinarie	500 mg ogni 24 ore

Infezioni della cute ed annessi:

- lievi/moderate 500 mg ogni 24 ore in una o due somministrazioni
- gravi 500 mg ogni 12 ore

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni:

Infezioni delle vie aeree superiori:

- faringiti e tonsilliti 20 mg/kg ogni 24 ore oppure 7,5 mg/kg ogni 12 ore
- otite media 15 mg/kg ogni 12 ore

Va sottolineata l'importanza di un preciso rispetto da parte del paziente del regime posologico prescritto. La siringa dosatrice acclusa alla confezione permette di dosare accuratamente la quantità di farmaco da somministrare al paziente, in funzione della posologia prescritta dal medico.

Si raccomanda di agitare energicamente il flacone contenente la sospensione prima dell'uso.

La dose massima giornaliera per i bambini non dovrebbe superare la dose massima giornaliera consigliata per gli adulti.

Nel trattamento delle infezioni da streptococco beta-emolitico, si consiglia di somministrare CRONOCEF, ai dosaggi terapeutici, per almeno 10 giorni.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di CRONOCEF in bambini al di sotto dei 6 mesi di età. E' stato dimostrato l'accumulo di altre cefalosporine nei neonati (a causa della prolungata emivita dei farmaci in questo gruppo di età).

Anziani:

La somministrazione di CRONOCEF a volontari sani di età superiore a 65 anni, che avevano ricevuto una singola dose da 1 g di farmaco, ha provocato un aumento dell'AUC del 35-60% e una riduzione dei valori di clearance renale del 40% rispetto a volontari adulti sani di 20-40 anni.

Negli studi clinici condotti su pazienti anziani ai quali è stato somministrato il farmaco alle dosi normalmente raccomandate per gli adulti, l'efficacia clinica e la tollerabilità sono risultate confrontabili a quelle ottenute nei pazienti adulti non geriatrici.

Ridotta funzionalità epatica:

Non sono necessarie modifiche di dosaggio per pazienti con ridotta funzionalità epatica.

Ridotta funzionalità renale:

CRONOCEF può essere somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale. Non sono necessarie modifiche di dosaggio in pazienti con valori della clearance della creatinina superiori a 30 ml/min. Per pazienti con valori della clearance della creatinina inferiori o uguali a 30 ml/min, la dose consigliata è pari a metà della dose normale somministrata agli intervalli abituali. CRONOCEF è in parte rimosso con l'emodialisi, pertanto, dovrebbe essere somministrato al termine dell'emodialisi.

Istruzioni per la ricostituzione della sospensione orale:

Le confezioni in flacone di polvere per sospensione orale vanno così ricostituite:

- aggiungere acqua fino al livello indicato sul flacone
- agitare bene il flacone per sospendere la polvere

- attendere qualche minuto e, se necessario, aggiungere acqua fino al livello indicato nel flacone.

La sospensione così preparata è pronta per l'uso; va conservata in frigorifero ed usata entro 14 giorni.

Per l'uso della siringa dosatrice aspirare dal flacone contenente la soluzione ricostituita la quantità necessaria, secondo la prescrizione del medico.

4.3 Controindicazioni

CRONOCEF è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre è controindicato a soggetti con ipersensibilità alle cefalosporine o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Per la presenza di aspartame, la sospensione orale, nei due dosaggi, è controindicata in caso di fenilchetonuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di istituire la terapia con CRONOCEF, si deve attentamente valutare che il paziente non sia risultato precedentemente ipersensibile alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri farmaci. Deve essere usata cautela nel somministrare il farmaco a pazienti sensibili alle penicilline, poichè è stata chiaramente dimostrata sensibilità crociata tra antibiotici beta-lattamici che può manifestarsi sino al 10% dei pazienti con storia di allergia alle penicilline. In caso di reazione allergica al CRONOCEF, la terapia deve essere interrotta. Le reazioni acute gravi da ipersensibilità possono richiedere misure di emergenza.

Il trattamento con antibatterici altera la normale flora batterica del colon e può permettere la crescita eccessiva di clostridi. Studi clinici indicano che una tossina prodotta dal Clostridium difficile è la principale causa di colite associata ad antibiotici.

Coliti pseudomembranose, variabili da lievi a gravissime, sono state riscontrate con quasi tutti gli antibiotici. E' pertanto importante considerare questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea nel corso di trattamento con antibiotici.

In caso di diagnosi di colite, devono essere adottate adeguate misure di trattamento.

Si consiglia la valutazione della funzionalità renale prima e durante la terapia, specie nei pazienti gravi.

Pazienti con insufficienza renale nota o sospetta, devono essere sottoposti ad attenta osservazione clinica e test di laboratorio prima e durante la terapia.

La dose giornaliera totale di CRONOCEF deve essere ridotta nei pazienti con disfunzione renale severa (clearance della creatinina \leq 30 ml/min) a causa delle concentrazioni plasmatiche di antibiotico più elevate e/o prolungate del normale. Le cefalosporine, compreso CRONOCEF, devono essere somministrate con cautela a pazienti in contemporaneo trattamento con potenti diuretici, in quanto sospettate di peggiorare la funzionalità renale.

L'uso prolungato di CRONOCEF può indurre lo sviluppo di ceppi batterici resistenti. Un'attenta osservazione del paziente è indispensabile. Se

durante la terapia interviene una superinfezione devono essere prese le misure del caso. CRONOCEF dovrebbe essere prescritto con cautela in soggetti con anamnesi di disturbi gastrointestinali, in particolare coliti.

La sospensione orale contiene sodio benzoato che è un leggero irritante della pelle, degli occhi e della mucose; può aumentare il rischio di ittero nei neonati.

La sospensione contiene, inoltre, saccarosio: il prodotto va, pertanto, utilizzato con cautela in caso di intolleranza ereditaria al fruttosio, nella sindrome di malassorbimento glucosio-galattosio e nella deficienza sucrasi-isomatasi. Della presenza di saccarosio si deve tenere conto per la somministrazione a soggetti diabetici o che seguano regimi dietetici ipocalorici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

L'AUC di cefprozil raddoppia in seguito a concomitante somministrazione di probenecid.

Gli antibiotici della classe delle cefalosporine possono dare una reazione falsamente positiva al glucosio urinario con il test al rame (soluzioni di Benedict o di Fehling o compresse Clinitest*), ma non con i test enzimatici (glucosio-ossidasi) per la glicosuria. Una reazione falsamente negativa può essere evidenziata nel test al ferricianuro per la glicemia. La presenza di Cefprozil nel sangue non interferisce con la determinazione della creatinina plasmatica o urinaria con il metodo del picrato alcalino (*Clinitest è un marchio Bayer Diagnostici).

Sono state segnalate, in corso di trattamento con cefalosporine, positività al test diretto di Coombs. L'uso contemporaneo di cefalosporine e aminoglicosidi ha determinato nefrotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Studi sulla riproduzione eseguiti su conigli, topi e ratti con dosi che superavano di 0,8 volte, 8,5 volte e 18,5 volte rispettivamente la dose massima giornaliera per l'uomo (1000 mg), rapportata alla superficie corporea (mg/m²), non hanno mostrato evidenza che CRONOCEF sia dannoso per il feto. Tuttavia, poichè non sono stati condotti studi specifici e controllati su donne gravide e poichè gli studi sulla riproduzione animale non sempre sono predittivi di una risposta sull'uomo, si consiglia di usare il farmaco in gravidanza solo in casi di effettiva necessità.

Non sono stati eseguiti studi sull'uso di CRONOCEF durante il travaglio ed il parto. Si consiglia pertanto di somministrare il farmaco solo in casi effettiva necessità.

Meno dello 0,3% della dose somministrata è escreto nel latte materno. L'effetto sui bambini in allattamento non è noto. Si consiglia cautela nel somministrare CRONOCEF a madri che allattano.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti Indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riscontrate sono le seguenti:

Gastrointestinali: diarrea (2,9%), nausea (3,5%), vomito (1%) e dolore

addominale (1%).

Epatobiliari: innalzamento dei valori delle SGOT (2%), SGPT (2%), fosfatasi alcalina (0,2%) e bilirubina (< 0,1%). Come con alcune penicilline ed altre cefalosporine, raramente si è evidenziato ittero colestatico.

Ipersensibilità: eritema (0,9%) ed orticaria (0,1%). Tali reazioni sono state riportate più frequentemente nei bambini che negli adulti. I segni ed i sintomi possono manifestarsi pochi giorni dopo l'inizio della terapia e cessano pochi giorni dopo la sua conclusione.

Sistema nervoso centrale: vertigini (1%). Iperattività, cefalea, irritabilità, insonnia, stato confusionale e sonnolenza, (< 1%) Tutte queste reazioni sono risultate reversibili dopo la sospensione della terapia.

Ematopoietiche: temporanea leucocitopenia (0,2%) ed eosinofilia (2,3%). Raramente si è osservato un aumento del tempo di protrombina.

Renali: lieve innalzamento dei valori di azotemia (0,1%) e di creatinemia (0,1%).

Altri: eritema da pannolino e superinfezione (1,5%), prurito genitale e vaginite (1,6).

Raramente e indipendentemente dalla relazione causale con cefprozil, si sono osservati i seguenti eventi: anafilassi, angioedema, febbre, malattia da siero, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, trombocitopenia, colite, anche pseudomembranosa.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

CRONOCEF è eliminato soprattutto per via renale. In caso di grave sovradosaggio, specie in pazienti con funzione renale compromessa, l'emodialisi sarà di aiuto nella rimozione del farmaco assorbito.

5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE-**

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico appartenente alle classi delle cefalosporine. ATC: J01DC10.

Cefprozil è una cefalosporina e ha attività in vitro contro un ampio spettro di batteri gram-positivi e gram-negativi. La sua azione battericida è dovuta all'inibizione della sintesi della parete cellulare. Cefprozil è attivo in vitro contro la maggior parte dei ceppi dei seguenti microrganismi:

Aerobi, gram-positivi:

- Stafilococchi compresi Staphylococcus aureus (inclusi ceppi produttori di penicillinasi);

- S. epidermidis; S. saprophyticus; S. warneri.

(NOTA: cefprozil è inattivo contro gli stafilococchi meticillino-resistenti).

- Streptococchi compresi Streptococcus pyogenes (streptococchi di gruppo A); Streptococcus agalactiae (streptococchi di gruppo B); S. pneumoniae (inclusi ceppi intermedi meticillino resistenti con MIC da 0,1 a 1 µg/ml); streptococchi di gruppo C, D, F e G; streptococchi del gruppo Viridans;

- Enterococchi compreso Enterococcus durans; E. faecalis.
(NOTA: cefprozil è inattivo contro E. faecium).

- Altri: Listeria monocytogenes.

Aerobi, gram-negativi:

- Moraxella catarrhalis (inclusi ceppi produttori di beta-lattamasi);

- Haemophilus influenzae (inclusi ceppi produttori di penicillinasi);

- Citrobacter diversus;

- Escherichia coli;

- Klebsiella pneumoniae;

- Neisseria gonorrhoeae (inclusi ceppi produttori di penicillinasi);

- Proteus mirabilis;

- Salmonella spp.;

- Shigella spp.;

- Vibrio spp.;

(NOTA: cefprozil è inattivo contro la maggior parte dei ceppi di Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas spp. e Serratia spp).

Anaerobi:

NOTA: la maggior parte dei ceppi del gruppo Bacteroides fragilis sono resistenti a cefprozil.

- Clostridium difficile;

- C. perfringens;

- Fusobacterium spp.;

- Peptostreptococcus spp.;

- Prevotella melanogenica (conosciuta come Bacterioides melaninogenicus)

- Propionibacterium acnes.

Test di suscettibilità

Per i test in vitro si usino dischi da 30 µg di cefprozil. I risultati dei test di laboratorio devono essere interpretati secondo i seguenti criteri:

Diametro (mm) Interpretazione MIC correlate

≥ 18 (S) suscettibile ≤ 8 µg/ml

15-17 (MS) moderatamente suscettibile 16 µg/ml

≤ 14 (R) resistente ≥ 32 µg/ml

Procedure standardizzate richiedono organismi di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CRONOCEF è ben assorbito dopo somministrazione orale sia se assunto con il cibo che a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta è pari circa al 90%. La farmacocinetica del CRONOCEF non è alterata se il farmaco viene somministrato dopo i pasti o con antiacidi. Le concentrazioni sieriche medie dopo somministrazione di CRONOCEF in soggetti a digiuno sono presentate nella tabella seguente. Circa il 60% della dose

somministrata di farmaco viene escreto nelle urine.

Escrezione	Concentrazione sierica media				
	di cefprozil* ($\mu\text{g}/\text{ml}$) urinaria entro 8 ore				
Dose (mg)	Picco (ca. 1,5 ore)	dopo 4 ore	dopo 8 ore		
250	6,1	1,7	0,2		60%
500	10,5	3,2	0,4		62%
1000	18,3	8,4	1,0		54%

* I dati rappresentano i valori medi da 12 volontari maschi sani. I dati di farmacocinetica sono derivati da una forma di somministrazione in capsule; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza a digiuno tra le formulazioni in soluzione orale, capsule, compresse e sospensione.

Durante le prime quattro ore dopo la somministrazione del farmaco, le concentrazioni medie nelle urine, dopo somministrazione di 250 mg, 500 mg, e 1 g, erano di circa 170 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 450 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$, rispettivamente.

Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa il 36% ed è indipendente dalla concentrazione nell'intervallo compreso tra 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. L'emivita plasmatica media in soggetti sani è pari a circa 1,3 ore.

Non vi è evidenza di accumulo di cefprozil nel plasma di individui con normale funzionalità renale, dopo la somministrazione di dosi multiple orali sino ad 1 g ogni 8 ore per 10 giorni.

In pazienti con ridotta funzionalità renale, il prolungamento dell'emivita plasmatica è in relazione alla gravità dell'insufficienza renale. In pazienti con assenza completa della funzione renale, l'emivita plasmatica di cefprozil può raggiungere 5,9 ore. Durante l'emodialisi l'emivita è ridotta a 2,1 ore.

L'AUC media osservata in soggetti anziani, di età superiore o uguale a 65 anni, è circa il 35-60% maggiore di quella in giovani adulti e l'AUC media nelle persone di sesso femminile è circa il 15-20% maggiore di quella nelle persone di sesso maschile. Le dimensioni di queste variazioni nella farmacocinetica di cefprozil, correlate all'età ed al sesso, sono tali da non rendere necessarie modifiche di posologia.

In pazienti con insufficienza epatica non sono state osservate differenze significative, dal punto di vista statistico, nei parametri farmacodinamici, in confronto a soggetti normali di controllo.

Dopo la somministrazione di una dose singola di 7,5 mg/kg o 20 mg/kg in pazienti da sottoporre a tonsillectomia, le concentrazioni nel tessuto tonsillare 1-4 ore dopo la somministrazione del farmaco, variano da 0,4 $\mu\text{g}/\text{g}$ a 4,9 $\mu\text{g}/\text{g}$. Queste concentrazioni sono superiori alla MIC dello Streptococcus pyogenes di almeno 25 volte.

La farmacocinetica di cefprozil nei pazienti pediatrici (da 6 mesi a 12 anni) è risultata confrontabile con quella osservata negli adulti. La concentrazione plasmatica nei bambini cui era somministrato cefprozil

alla dose di 7,5-30 mg/kg risultavano simili a quelle osservate negli adulti cui erano somministrati 250-1000 mg per bocca, con una C_{max} raggiunta in 1-2 ore dall'assunzione e un'emivita di 1,5 ore.

Non sono disponibili dati sui livelli di cefprozil nel liquido cerebro-spinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cefprozil è risultato ben tollerato in una serie completa di studi di tossicità e tollerabilità preclinica. Non si è manifestata tossicità acuta nei roditori e nelle scimmie dopo la somministrazione di cefprozil in dosi singole sino a 5000 mg/Kg e 3000 mg/kg, rispettivamente. In ratti e cani, cefprozil non ha avuto effetti avversi sulla funzione nervosa centrale o cardiovascolare.

L'effetto collaterale più frequentemente associato alla somministrazione subacuta o cronica di cefprozil nei ratti è stato un lieve e reversibile aumento del peso dei reni. Non si è dimostrato alcun cambiamento concomitante nella morfologia renale nè nei parametri ematici, nè nefrotossicità. Feci liquide o ammorbidite sono stati comuni effetti collaterali in tutte le specie e sono stati attribuiti all'attività antibiotica enterica di cefprozil orale.

Non sono state associate al cefprozil nè teratogenicità, nè embriotossicità, nè effetti avversi sulla riproduzione, nè alterazioni nello sviluppo della prole. Benchè non siano stati condotti studi di carcinogenicità con cefprozil, non è stata osservata alcuna evidenza di mutagenicità quando cefprozil è stato esaminato in appropriate cellule procariotiche ed eucariotiche in vitro o in vivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CRONOCEF 250 mg compresse: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, stearato di magnesio, emulsione antischiuma C, Opadry arancio YS-1-2546.

CRONOCEF 500 mg compresse: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, stearato di magnesio, emulsione antischiuma C, Opadry bianco YS-1-7003.

6 *CRONOCEF polvere per sospensione orale*: sodio benzoato, polisorbato 80, cellulosa microcristallina, aspartame 50, saccarosio, aroma banana, vanillina, silice colloidale, glicina, sodio carbossimetilcellulosa, sodio cloruro, DC antischiuma 1% su saccarosio, colorante E110 giallo tramonto 1%, acido citrico anidro, aroma guarana, aroma Sweet-tone.

6.2 Incompatibilità

non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 3 anni.

Polvere per sospensione orale: 2 anni;

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna in particolare.

La sospensione orale ricostituita può essere conservata per 14 giorni a 2°- 8 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CRONOCEF 250 mg compresse: blister da 12 compresse da 250 mg.

CRONOCEF 500 mg compresse: blister da 6 compresse da 500 mg.
CRONOCEF 125 mg/5 ml polvere per sospensione orale: flacone da 100 ml di sospensione estemporanea.

CRONOCEF 250 mg/5 ml polvere per sospensione orale: flacone da 60 ml di sospensione estemporanea.

6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedi par. 4.2.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma SpA
Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRONOCEF 250 mg compresse - 12 compresse:

A.I.C. N. 028727016

CRONOCEF 500 mg compresse - 6 compresse:

A.I.C. N. 028727028

CRONOCEF 125 mg/5 ml polvere per sospensione orale - 1 flacone 100 ml:

A.I.C. N. 028727030

CRONOCEF 250 mg/5 ml polvere per sospensione orale - 1 flacone 60 ml.

:

A.I.C. N. 028727042

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO