

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefpodoxima Mylan 100 mg compresse rivestite con film.

Cefpodoxima Mylan 200 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene cefpodoxima proxetil equivalente a 100 mg di cefpodoxima

Una compressa rivestita con film contiene cefpodoxima proxetil equivalente a 200 mg di cefpodoxima

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa da 100 mg contiene 24 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa da 200 mg contiene 48 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde, di colore da bianco a giallognolo, con un diametro di circa 9 mm.

Compresse rivestite con film.

Compresse oblunghe, di colore da bianco a giallognolo, con linea di frattura su entrambi i lati, di dimensioni pari a circa 6,5 x 16 mm.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Cefpodoxima Mylan è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da organismi sensibili (vedere paragrafo 5.1).

- Sinusite acuta batterica
- Tonsillite e faringite
- Esacerbazione acuta della bronchite cronica
- Polmonite batterica

Vedere paragrafo 4.4.

Deve essere presa in considerazione la guida ufficiale sull'appropriatezza d'uso di farmaci antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e adolescenti con funzionalità renale normale:

Sinusite acuta batterica: 200 mg due volte al giorno.

Tonsillite e faringite: 100 mg due volte al giorno.

Esacerbazione acuta della bronchite cronica e polmonite batterica: 200 mg due volte al giorno.

#### Anziani:

Nei pazienti anziani con funzionalità renale normale non è necessaria alcuna modifica della dose.

#### Popolazione pediatrica:

Per il trattamento dei neonati (sopra i 28 giorni di età (4 settimane)) e dei bambini può essere disponibile Cefpodoxima Mylan polvere per sospensione orale. Per ulteriori dettagli fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tale medicinale.

#### Compromissione della funzionalità renale:

La dose di cefpodoxima non richiede alcuna modifica se la clearance della creatinina è superiore a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al di sotto di questo valore gli studi di farmacocinetica indicano un aumento dell'emivita nell'eliminazione plasmatica e delle concentrazioni plasmatiche massime. La dose deve pertanto essere opportunamente corretta.

Clearance della creatinina (ml/min 1,73m <sup>2</sup> )	
39-10	Dose unitaria <sup>1</sup> somministrata come singola dose ogni 24 ore (ovvero metà della dose abituale per adulti)
<10	Dose unitaria <sup>1</sup> somministrata come singola dose ogni 48 ore (ovvero un quarto della dose abituale per adulti)
Pazienti in emodialisi	Dose unitaria <sup>1</sup> somministrata dopo ogni sessione di dialisi

NOTA:<sup>1</sup> la dose unitaria è pari a 100 mg o 200 mg, a seconda del tipo di infezione, come specificato sopra.

#### Compromissione della funzionalità epatica:

In caso di compromissione della funzionalità epatica la dose non richiede alcuna modifica.

#### Durata della terapia

La durata della terapia dipende dal paziente, dall'indicazione e dall'organismo/i scatenante/i.

In caso di infezioni causate dai batteri delle specie *Streptococcus pyogenes*, è indicata una durata di trattamento di almeno 10 giorni per prevenire complicanze tardive: come la febbre reumatica o una grave malattia renale, la glomerulonefrite.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Per un assorbimento ottimale la compressa deve essere assunta insieme al cibo. Le compresse devono essere inghiottite intere con sufficiente liquido (ad esempio, un bicchiere d'acqua).

### **4.3. Controindicazioni**

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

Precedente reazione di ipersensibilità immediata e/o grave (anafilassi) a una penicillina o a un altro antibiotico di tipo beta-lattamico.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Reazioni anafilattiche**

Come con tutti i farmaci antibatterici beta-lattamici, sono state riportate reazioni di ipersensibilità serie e occasionalmente fatali. In caso di reazioni di ipersensibilità severe, la terapia con cefpodoxima deve essere interrotta immediatamente e devono essere iniziate adeguate misure di emergenza.

Prima di istituire la terapia con cefpodoxima è necessario effettuare un'indagine accurata per determinare se il paziente ha avuto precedenti reazioni di ipersensibilità seria a cefpodoxima, ad altre cefalosporine o altri farmaci beta-lattamici. Cefpodoxima deve essere somministrata con cautela a pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità non grave ai beta-lattamici (per controindicazioni relative all'ipersensibilità vedere paragrafo 4.3).

### **Reazioni allergiche**

Cefpodoxima deve essere usata anche con particolare cautela in pazienti ad alto rischio di reazioni allergiche di altro tipo (ad esempio febbre da fieno o asma bronchiale), poiché in questi casi, il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità è maggiore.

### **Disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali con vomito e diarrea, la somministrazione di cefpodoxima non è adatta, poiché non viene assorbita sufficientemente nel tratto gastrointestinale.

L'uso di cefpodoxima può causare vomito e diarrea (vedere paragrafo 4.8). In questo caso, l'efficacia di questo e/o altri medicinali assunti (ad esempio contraccettivi orali) può essere compromessa.

La cefpodoxima deve essere usata sempre con cautela nei pazienti con anamnesi di malattie gastrointestinali, in particolare colite.

### **Patologie associate a *Clostridium difficile* (ad esempio colite pseudomembranosa)**

Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa cefpodoxima, sono state segnalate colite e colite pseudomembranosa associate ad antibiotici, e possono variare in severità da moderata a pericolosa per la vita. Quindi queste diagnosi devono essere considerate in pazienti che sviluppano diarrea durante o subito dopo il trattamento con cefpodoxima (vedere paragrafo 4.8). Deve essere considerata l'interruzione della terapia con cefpodoxima e la somministrazione di uno specifico trattamento per *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

### **Disturbi ematici**

Come con tutti gli antibiotici beta-lattamici, possono svilupparsi soprattutto durante un trattamento prolungato neutropenia e, più raramente, agranulocitosi. Nel caso di un trattamento di durata superiore a 10 giorni, la conta ematica deve essere monitorata e il trattamento interrotto se viene diagnosticata neutropenia.

Le cefalosporine possono essere assorbite dalla superficie della membrana dei globuli rossi e reagire con gli anticorpi diretti contro il farmaco. Questo può dare luogo a un falso positivo nel test di Coombs e, molto raramente, ad anemia emolitica. A causa di questa reazione può verificarsi reattività crociata con la penicillina.

### **Eruzioni bollose**

Come con altre cefalosporine, sono stati segnalati casi di eruzioni bollose (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. I pazienti devono essere informati che se si verificano disturbi di questo tipo, devono interrompere il trattamento.

### **Encefalopatia**

Gli antibiotici beta-lattamici, inclusa cefpodoxima, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.

### **Danni renali**

In caso di grave insufficienza renale può essere necessario ridurre il regime posologico a seconda della clearance della creatinina. A una clearance della creatinina inferiore a 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e nei pazienti in emodialisi, è necessario un aumento dell'intervallo di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Con gli antibiotici della classe delle cefalosporine sono state osservate alterazioni della funzionalità renale, in particolare quando vengono somministrati in concomitanza con farmaci potenzialmente nefrotossici, quali gli aminoglicosidi e/o potenziali diuretici. In tali casi deve essere monitorata la funzionalità renale.

### **Disturbi epatici**

Si può verificare un aumento dei valori di AST, ALAT, fosfatasi alcalina e bilirubina. Queste anomalie da laboratorio, che possono essere spiegate dalla presenza dell'infezione, possono raramente superare di due volte il limite superiore dell'intervallo dichiarato e produrre una lesione epatica, solitamente colestatica e molto spesso asintomatica.

### **Superinfezioni**

Come con altri antibiotici, l'uso a lungo termine o ripetuto di cefpodoxima può causare superinfezione e provocare la proliferazione di organismi non-sensibili (*Candida* e *Clostridium difficile*).

### **Interazioni con i test di laboratorio:**

Durante il trattamento con cefalosporine, i metodi non enzimatici per determinare il livello di glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi (vedere paragrafo 4.5). Si può verificare un falso positivo con le soluzioni di Benedict o di Fehling o con il test al solfato di rame per il glucosio nelle urine, ma non con i test basati sulle reazioni enzimatiche della glucosio ossidasi.

### **Lattosio**

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **Sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*In caso di trattamento ad alte dosi con farmaci somministrati per via parenterale*

In caso di somministrazione contemporanea di cefalosporine e saluretici ad azione forte (ad esempio furosemide) o preparati potenzialmente nefrotossici (come antibiotici aminoglicosidi),

non è stato possibile escludere una compromissione della funzionalità renale. Dati farmacologici e l'esperienza clinica mostrano, tuttavia, che questo è improbabile con la cefpodoxima alla dose raccomandata somministrata per via orale.

#### *Anticoagulanti orali*

La somministrazione contemporanea di cefpodoxima e warfarin può aumentare l'effetto anticoagulante. Ci sono state numerose segnalazioni di un aumento dell'attività anticoagulante orale in pazienti che assumevano agenti antibatterici, incluse le cefalosporine. Il rischio può variare a seconda dell'infezione alla base, dell'età e dello stato generale del paziente pertanto è difficile stabilire quale sia il contributo delle cefalosporine all'aumento dell' INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

Si raccomanda di monitorare frequentemente l'indice INR durante e subito dopo la somministrazione di cefpodoxima con un agente anti-coagulante orale.

Alcuni studi hanno dimostrato che, quando la cefpodoxima viene somministrata con farmaci che neutralizzano il pH gastrico o inibiscono la secrezione acida in pazienti a stomaco vuoto, la biodisponibilità diminuisce di circa il 30%.

Gli studi condotti a questo proposito finora mostrano i seguenti risultati:

#### Antiacidi:

Idrossido di alluminio	-27%
Bicarbonato di sodio	-32%

#### Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>:

Ranitidina	-29%
------------	------

Di conseguenza, queste preparazioni devono essere prese 2-3 ore dopo la somministrazione di cefpodoxima.

#### *Antibiotici ad effetto batteriostatico*

Se possibile, cefpodoxima non deve essere combinata con antibiotici ad effetto batteriostatico (come cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamide o tetraciclina), poiché possono diminuire l'effetto della cefpodoxima.

Probenecid riduce l'escrezione delle cefalosporine.

Le cefalosporine potenzialmente riducono l'effetto contraccettivo degli estrogeni.

## **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte a cefpodoxima. Gli studi sull'animale non indicano alcun effetto nocivo indiretto o diretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di esperienza clinica, cefpodoxima deve essere utilizzata, nei primi tre mesi di gravidanza in particolare, solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

### Allattamento

La cefpodoxima viene escreta nel latte materno in piccole quantità. Cefpodoxima deve essere utilizzata durante l'allattamento solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. I neonati allattati al seno possono quindi manifestare variazioni della flora intestinale con diarrea e infezioni da lieviti, per cui l'allattamento al seno deve essere interrotto. Deve essere presa in considerazione anche la possibilità di sensibilizzazione.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Se compaiono eventi avversi, come vertigini, un calo pressorio ed encefalopatia (che possono causare convulsioni, confusione, disturbi della coscienza, disturbi del movimento), i pazienti non devono usare macchinari o guidare.

#### 4.8. Effetti indesiderati

In questo paragrafo **la frequenza degli** effetti indesiderati è definita come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Reazioni avverse per classi di sistemi organi e frequenza</b>	
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Non nota	Superinfezioni
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Neutropenia
Raro	Disturbi ematologici come riduzione dell'emoglobina, trombocitosi (questa variazione è per lo più reversibile una volta terminato il trattamento), eosinofilia, linfocitosi, leucopenia, leucocitosi, trombocitopenia
Molto raro	Anemia emolitica
Non nota	Agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comuni	Reazioni anafilattiche, broncospasmo
Molto raro	Angioedema
Non nota	Shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Diminuzione dell'appetito
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Vertigini
Non comune	Parestesie
Non nota	Encefalopatia Gli antibiotici beta-lattamici, inclusa cefpodoxima, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune	Tinnito
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comuni	Dolore addominale, diarrea
Comune	Distensione addominale, nausea, vomito, flatulenza
Non comuni	Enterocolite (la diarrea emorragica può essere un sintomo di

<b>Reazioni avverse per classi di sistemi organi e frequenza</b>	
	enterocolite)
Non nota	Colite pseudomembranosa, ematochezia, colite da <i>Clostridium difficile</i>
Patologie epatobiliari	
Comuni	Aumento degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi (AST), alanina transaminasi (ALT), fosfatasi alcalina (ALP))
Raro	Aumento della bilirubina nel sangue, epatite acuta
Molto raro	Danno epatico
Non nota	Epatite colestatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzioni cutanee, orticaria, prurito
Non comune	Reazioni di ipersensibilità muco-cutanee
Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica)
Non nota	Porpora, dermatite bollosa
Patologie renali e urinarie	
Raro	Modesto aumento di azotemia e creatinina, insufficienza renale acuta
Non nota	Disturbi della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Debolezza come astenia, stanchezza e malessere

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio significativi nell'uomo.

#### Segni e sintomi

In rari casi, sono stati segnalati sovradosaggi fino a una dose giornaliera di 1.000 mg di cefpodoxima. Gli effetti indesiderati osservati erano gli stessi della dose raccomandata.

Può verificarsi encefalopatia nei pazienti con insufficienza renale. L'encefalopatia di solito è reversibile una volta diminuiti i livelli plasmatici di cefpodoxima.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio con cefpodoxima è indicata una terapia sintomatica e di supporto. Cefpodoxima può essere rimossa con la dialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antibatterici beta-lattamici, cefalosporine di terza generazione, codice ATC: J01D D13.

#### Meccanismo d'azione

Come altri farmaci beta-lattamici, cefpodoxima esercita la sua attività antibatterica legandosi ad alcuni specifici enzimi per la sintesi della parete cellulare batterica (nella fattispecie le proteine

che legano la penicillina) e inibendo la loro azione. Questo comporta l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano), il che provoca la lisi e la morte delle cellule batteriche.

### Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica

Per le cefalosporine, l'indice più importante di farmacocinetica-farmacodinamica correlato con l'efficacia *in vivo* ha dimostrato di essere la percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di dosaggio durante il quale la concentrazione di farmaco non legato alle proteine rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) della ceftazidima per le singole specie batteriche bersaglio (cioè T% > MIC).

### Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla cefpodoxima può essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- Inattivazione delle beta-lattamasi. La cefpodoxima può essere efficacemente idrolizzata da alcune beta-lattamasi delle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) come, ad esempio, accade nei ceppi di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e dall'enzima codificato cromosomicamente (AmpC), che può essere indotto o stabilmente de-represso in alcune specie di batteri aerobici Gram-negativi, ad esempio *Enterobacter cloacae*. In caso di infezioni causate da batteri con beta-lattamasi inducibile di tipo AmpC e sensibilità *in vitro* nei confronti di cefpodoxima, durante il trattamento potrebbe sorgere il rischio di selezione batterica mutante con formazione di beta-lattamasi costitutive (deprese) di tipo AmpC.
- Ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per la cefpodoxima (PBP): la resistenza acquisita dello pneumococco o di altri streptococchi è basata su modifiche delle PBP esistenti come risultato di una mutazione. Tuttavia, la formazione di una ulteriore PBP con ridotta affinità alla cefpodoxima è responsabile della resistenza negli stafilococchi resistenti alla meticillina (oxacillina).
- La riduzione della penetrazione di cefpodoxima nella parete cellulare esterna dei batteri Gram-negativi provoca un blocco insufficiente delle PBP.
- La cefpodoxima può essere trasportata attivamente verso l'esterno della cellula attraverso le pompe di efflusso del farmaco.

### Break point:

I breakpoint clinici della Concentrazione Minima Inibente (MIC) per la cefpodoxima (2015-01-01, v.5.0) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) sono presentati di seguito:

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae (solo UTI non complicata)	≤ 1	>1
Staphylococcus spp	Nota <sup>1</sup>	Nota <sup>1</sup>
Streptococcus gruppi A, B, C e G	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
Streptococcus pneumonia	≤ 0.25	>0.5
Haemophilus influenza	≤ 0.25 Nota <sup>3</sup>	>0.5
Moraxella catarrhalis	IP	IP
Neisseria gonorrhoeae	-	-
Breakpoint non correlati alla specie	IE	IE

<sup>1</sup> La sensibilità degli stafilococchi alle cefalosporine è dedotta dalla sensibilità alla cefoxitina tranne per la ceftazidima, cefixima e ceftibuten, che non hanno breakpoint e non devono essere

usati per le infezioni da stafilococco. Alcuni *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti sono sensibili alla ceftarolina e al ceftobiprololo.

2 La sensibilità dei gruppi A, B, C e G degli streptococchi è dedotta dalla sensibilità alla penicillina.

3 Isolati con valori MIC sopra il breakpoint di sensibilità sono molto rari o ancora non riportati. L'identificazione e i test di suscettibilità antimicrobica su qualsiasi isolato di tale tipo devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a che non vi è evidenza di risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore agli attuali breakpoints, tali isolati devono essere riportati resistenti.

IE: Evidenza non sufficiente IP: in preparazione

### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, ed è pertanto necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità del farmaco si riveli dubbia, almeno in alcuni tipi di infezioni.

<b>Spettro antibatterico</b>
<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<b>Specie per le quali la resistenza può essere un problema</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>§</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>§</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Serratia marcescens</i> <sup>§</sup>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente alla meticillina)
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>Altri</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydochloa spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

<sup>§</sup>Sensibilità intermedia naturale

<sup>%</sup> Specie che producono ESBL sono sempre resistenti

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La cefpodoxima proxetil è un profarmaco della cefpodoxima.

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la cefpodoxima proxetil viene assorbita nel tratto gastrointestinale e rapidamente idrolizzata nel metabolita attivo cefpodoxima nella mucosa intestinale.

Quando la cefpodoxima proxetil viene somministrata per via orale a digiuno sotto forma di una compressa corrispondente a 100 mg di cefpodoxima, il 51,1% viene assorbito e l'assorbimento risulta aumentato dall'assunzione di cibo, quindi cefpodoxima proxetil deve essere assunta durante i pasti.

Dopo somministrazione orale di 100 mg di cefpodoxima\*, i livelli plasmatici medi di picco ottenuti sono stati ( $C_{max}$ ) di 1-1,2 mg/l; dopo una singola somministrazione di 200 mg di cefpodoxima\*, la  $C_{max}$  era 2,2-2,5 mg/l. In entrambi i casi (100 mg/200 mg), la  $C_{max}$  è stata raggiunta in 2-3 ore ( $T_{max}$ ).

\* somministrato come cefpodoxima proxetil

In caso di somministrazione multipla di 100 e 200 mg di cefpodoxima\* ad intervalli di 12 ore per un periodo di 14,5 giorni, i parametri farmacocinetici non hanno mostrato alcun cambiamento, di conseguenza, non si è verificato alcun accumulo.

### *Pazienti anziani*

In pazienti di età pari o superiore a 70 anni, è stato raggiunto lo stato stazionario dopo la somministrazione ripetuta di 200 mg di cefpodoxima\* a intervalli di 12 ore per un periodo di 6-10 giorni. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$  è in media 3,05 mg/L e il  $T_{max}$  è 2,7 ore.

### *Pazienti con cirrosi epatica*

Nei pazienti cirrotici con o senza ascite, la  $C_{max}$  dopo la singola somministrazione di 200 mg di cefpodoxima\* è stata in media 1,67 mg/l, i livelli plasmatici sono equivalenti a quelli di un soggetto sano 12 ore dopo la somministrazione.

### *Pazienti con insufficienza renale cronica*

In pazienti con insufficienza renale cronica, i livelli plasmatici aumentano in proporzione all'aggravarsi della malattia. Ad una clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, (10-40 ml/min), la  $C_{max}$  media dopo una dose di 200 mg di cefpodoxima\* è doppia rispetto ai soggetti sani; il  $T_{max}$  è di circa 4 ore.

### *Pazienti in emodialisi*

Nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, la  $C_{max}$  media è di 1,5 volte superiore rispetto ai soggetti sani; il  $T_{max}$  è di circa 6 ore.

La cefpodoxima può essere rimossa mediante dialisi e quindi non deve essere somministrata durante le sessioni di dialisi.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 32,3 l in soggetti giovani sottoposti a test (=0,43 l/kg).

Il legame della cefpodoxima alle proteine sieriche si verifica principalmente con l'albumina (40%). Questo legame è del tipo non saturabile.

Si possono ottenere concentrazioni di cefpodoxima superiori ai livelli minimi inibitori (MIC) per i patogeni comuni nel parenchima polmonare, nella mucosa bronchiale, nel liquido pleurico, nelle tonsille, nei reni, nel liquido interstiziale e nei tessuti della prostata.

Studi condotti su volontari sani, dimostrano che, 6-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg, le concentrazioni medie di cefpodoxima nell'eiaculato totale sono superiori alla MIC<sub>90</sub> di *N. gonorrhoeae*.

Poiché la maggior parte della cefpodoxima viene eliminata nelle urine, la concentrazione è elevata (le concentrazioni a intervalli di 0-4, 4-8 e 8-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose sono superiori alla MIC<sub>90</sub> dei comuni patogeni delle vie urinarie). Anche nel tessuto renale si osserva una buona diffusione di cefpodoxima, con concentrazioni superiori alla MIC<sub>90</sub> dei comuni patogeni delle vie urinarie 3-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg (1,6-3,1 mcg/g). Le concentrazioni di cefpodoxima nei tessuti midollari e corticali sono simili.

#### Biotrasformazione

Dopo l'assorbimento, il metabolita principale è la cefpodoxima, che deriva dall'idrolisi della cefpodoxima proxetil.

La cefpodoxima è poco metabolizzata, dopo l'assorbimento di cefpodoxima proxetil.

#### Eliminazione

La principale via di escrezione è quella renale, l'80% viene escreto immodificato nelle urine, con un'emivita di eliminazione di circa 2,4 ore. La clearance totale della cefpodoxima è 9,98 l/h; la clearance renale media è di 7 l/h.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti di età superiore ai 70 anni, l'emivita di eliminazione (T<sub>1/2</sub>) aumenta a una media di 3,6 ore. In pazienti con insufficienza renale cronica e una clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il T<sub>1/2</sub> è più di 6 ore (una media di 7,7 ore nel caso di clearance della creatinina tra 10 e 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

La dose letale media nei topi e nei ratti è stata rispettivamente superiore a 8 g/kg e a 4 g/kg di peso corporeo. Nei ratti Fisher dosi di 1 g/kg di peso corporeo e superiori hanno influenzato la consistenza delle feci e l'aumento di peso. Singole dosi di 800 mg/kg non si sono rivelate tossiche nei cani.

#### Tossicità a dosi ripetute

Sono stati effettuati studi di tossicità cronica per oltre 12 mesi sui ratti e per 6 mesi sui cani. Le dosi massime giornaliere (1000 mg/kg per via orale nei ratti e 400 mg/kg per via orale nei cani) erano notevolmente superiori alle dosi terapeutiche raccomandate (3-8 mg/kg di peso corporeo). Non è stata osservata mortalità nei ratti trattati con 250, 500 o 1000 mg/kg per 12 mesi. Solo a 1000 mg/kg sono stati osservati effetti sul tratto gastrointestinale, feci molli e dilatazione dell'intestino cieco. Gli effetti indesiderati intestinali, che sono stati più pronunciati nei ratti Fisher, sono dovuti alle alterazioni della flora intestinale causate dal marcato effetto antibatterico di cefpodoxima. La somministrazione quotidiana di 0, 25, 100 e 400 mg/kg nei cani non ha evidenziato mortalità. Nelle feci è stata identificata cefpodoxima in forma immodificata.

#### Tossicità riproduttiva

Gli studi di embriotossicità condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato alcun segno di un potenziale teratogeno. Nei ratti cefpodoxima non ha avuto effetti negativi sulla fertilità né ha dimostrato alcuna tossicità peri- e postnatale. La cefpodoxima o i suoi metaboliti attraversano la placenta e vengono escreti nel latte materno dei ratti. Non è disponibile alcuna esperienza sull'uso di cefpodoxima durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo.

#### Mutagenicità

Esaurienti test di mutagenicità effettuati in diversi modelli sono risultati negativi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Calcio carbossimetilcellulosa

Lattosio monoidrato

Crospovidone

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato.

Rivestimento:

Ipromellosa

Talco

Titanio diossido (E171).

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

Blister in alluminio-alluminio: 3 anni

Blister in alluminio-PVC/PVDC: 2 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister in alluminio-PVC/PVDC: non conservare a temperatura superiore a 25° C. Conservare nella confezione originale.

Blister in alluminio-alluminio: conservare nella confezione originale.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Natura: blister in alluminio-alluminio o in alluminio-PVC/PVDC.

Contenuto: 100 mg: 10, 12, 20, 30 compresse

Contenuto: 200 mg: 6, 10, 14, 15 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041859012 - "100 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL  
041859024 - "100 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister AL/AL  
041859036 - "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL  
041859048 - "200 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister AL/AL  
041859051 - "200 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL  
041859063 - "200 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister al/AL  
041859075 - "200 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister AL/AL  
041859087 - "200 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859099 - "200 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859101 - "200 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859113 - "200 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859125 - "100 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859137 - "100 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859149 - "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC  
041859188 - "100 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister AL/AL  
041859190 - "100 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister AL/PVC/PVDC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefpodoxima Mylan 40 mg/5 ml polvere per sospensione orale.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sospensione ricostituita contengono cefpodoxima proxetil equivalente a 40 mg di cefpodoxima.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni 5 ml di sospensione ricostituita contengono 1848,58 mg di saccarosio.

Ogni 5 ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di aspartame.

Ogni 5 ml di soluzione ricostituita contiene 10 mg di sodio benzoato.

Ogni 5 ml di soluzione ricostituita contiene 0,07 mg di sorbitolo.

Ogni 5 ml di soluzione ricostituita contiene quantità residue di alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere giallo-arancio con una leggera tonalità color crema; dopo ricostituzione con acqua la sospensione risultante è di colore giallo-arancio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Cefpodoxima Mylan è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da organismi sensibili (vedere paragrafo 5.1) nei bambini di età superiore a 11 anni.

- Otite media acuta
- Sinusite acuta batterica
- Tonsillite e faringite

- Esacerbazione acuta della bronchite cronica
- Polmonite batterica

(Vedere paragrafo 4.4)

Deve essere presa in considerazione la guida ufficiale sull'appropriatezza d'uso di agenti antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e anziani:*

Non applicabile per questo medicinale.

*Neonati (> 28 giorni), popolazione pediatrica (fino a 11 anni)*

La dose raccomandata per i bambini è 8 mg/kg/die, somministrati in due dosi separate a intervalli di 12 ore. Il flacone è corredato di una siringa (10 ml) graduata ogni 0,5 ml per agevolare il corretto dosaggio.

Da notare che:

5 ml di sospensione contengono l'equivalente di 40 mg di cefpodoxima.

1 ml di sospensione contiene l'equivalente di 8 mg di cefpodoxima.

La seguente tabella fornisce una guida alla prescrizione:

<b>Peso corporeo in kg</b>	<b>Dose di cefpodoxima in mg da somministrare due volte al giorno</b>	<b>Dose di cefpodoxima in ml di sospensione da somministrare due volte al giorno</b>
5	20 mg	2,5 ml
10	40 mg	5 ml
15	60 mg	7,5 ml
20	80 mg	10 ml
25	100 mg	12,5 ml

I bambini con peso corporeo di almeno 25 kg possono ricevere 12,5 ml due volte al giorno oppure possono ricevere una compressa da 100 mg due volte al giorno.

La cefpodoxima non deve essere usata nei neonati di età inferiore ai 28 giorni (4 settimane), poiché non esiste alcuna esperienza in questo gruppo di età.

#### Compromissione della funzionalità renale

Cefpodoxima Mylan è controindicato nei bambini di età compresa tra 4 settimane e 3 mesi con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Per gli altri bambini, la dose di cefpodoxima non richiede alcuna modifica se la clearance della creatinina è superiore a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Al di sotto di questo valore gli studi di farmacocinetica indicano un aumento dell'emivita nell'eliminazione plasmatica. La dose deve pertanto essere opportunamente corretta come riportato nella tabella sotto.

Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
--	--

39-10	4 mg/kg somministrati come singola dose ogni 24 ore
<10	4 mg/kg somministrati come singola dose ogni 48 ore
Pazienti in emodialisi	4 mg/kg somministrati dopo ogni sessione di dialisi

#### Compromissione della funzionalità epatica

In caso di compromissione della funzionalità epatica la dose non richiede alcuna modifica.

#### Durata della terapia

La durata della terapia dipende dal paziente, dall'indicazione e dall'organismo/i scatenante/i.

In caso di infezioni causate dai batteri delle specie *Streptococcus pyogenes*, è indicata una durata di trattamento di almeno 10 giorni per prevenire complicanze tardive: come la febbre reumatica o una grave malattia renale, la glomerulonefrite.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Per un assorbimento ottimale la dose deve essere assunta insieme al cibo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Precedente reazione di ipersensibilità immediata e/o grave (anafilassi) a una penicillina o a un qualsiasi altro tipo di farmaco beta-lattamico.

Neonati fino all'età di 28 giorni (4 settimane).

Neonati di età compresa fra 4 settimane e 3 mesi con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2), poiché non vi sono dati disponibili per questa popolazione.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Reazioni anafilattiche**

Come con tutti i farmaci antibatterici beta-lattamici, sono state riportate reazioni di ipersensibilità serie e occasionalmente fatali. In caso di reazioni di ipersensibilità severe, la terapia con cefpodoxima deve essere interrotta immediatamente e devono essere iniziate adeguate misure di emergenza.

Prima di istituire la terapia con cefpodoxima è necessario effettuare un'indagine accurata per determinare se il paziente ha avuto precedenti reazioni di ipersensibilità seria a cefpodoxima, ad altre cefalosporine o altri farmaci beta-lattamici.

Cefpodoxima deve essere somministrata con cautela a pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità non gravi (per le controindicazioni relative all'ipersensibilità, vedere paragrafo 4.3).

### **Reazioni allergiche gravi**

Cefpodoxima deve essere usata anche con particolare cautela in pazienti ad alto rischio di reazioni allergiche di altro tipo (ad esempio febbre da fieno o asma bronchiale), poiché in questi casi, il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità è maggiore.

### **Disturbi gastrointestinali**

La cefpodoxima deve essere usata sempre con cautela nei pazienti con anamnesi di malattie gastrointestinali, in particolare colite.

In caso di gravi disturbi gastrointestinali con vomito e diarrea, la somministrazione di cefpodoxima non è adatta, poiché non viene assorbita sufficientemente nel tratto gastrointestinale.

L'uso di cefpodoxima può causare vomito e diarrea (vedere paragrafo 4.8). In questo caso, l'efficacia di questo e/o altri medicinali assunti (ad esempio contraccettivi orali) può essere compromessa.

### **Patologie associate a *Clostridium difficile* (ad esempio colite pseudomembranosa)**

Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa cefpodoxima, sono state segnalate colite e colite pseudomembranosa associate ad antibiotici, e possono variare in severità da moderata a pericolosa per la vita. Quindi queste diagnosi devono essere considerate in pazienti che sviluppano diarrea durante o subito dopo il trattamento con cefpodoxima (vedere paragrafo 4.8). Deve essere considerata l'interruzione della terapia con cefpodoxima e la somministrazione di uno specifico trattamento per *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

### **Disturbi ematici**

Come con tutti gli antibiotici beta-lattamici, possono svilupparsi soprattutto durante un trattamento prolungato neutropenia e, più raramente, agranulocitosi. Nel caso di un trattamento di durata superiore a 10 giorni, la conta ematica deve essere monitorata e il trattamento interrotto se viene diagnosticata neutropenia.

Le cefalosporine possono essere assorbite dalla superficie della membrana dei globuli rossi e reagire con gli anticorpi diretti contro il farmaco. Questo può dare luogo a un falso positivo nel test di Coombs e, molto raramente, ad anemia emolitica. A causa di questa reazione può verificarsi reattività crociata con la penicillina.

### **Superinfezioni**

Come con altri antibiotici, l'uso a lungo termine o ripetuto di cefpodoxima può causare superinfezione e la proliferazione di organismi non-sensibili (*Candida and Clostridium difficile*).

### **Eruzioni bollose**

Come con altre cefalosporine, sono stati segnalati casi di eruzioni bollose (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell's (necrolisi epidermica tossica). Il medicinale deve essere interrotto se compaiono sintomi di questo tipo.

### **Encefalopatia**

Gli antibiotici beta-lattamici, inclusa cefpodoxima, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.

### **Danni renali**

Nei casi di insufficienza renale grave può essere necessario ridurre la dose in funzione della clearance della creatinina. In caso di clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e nei pazienti in emodialisi, è necessario aumentare l'intervallo della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati osservati cambiamenti della funzionalità renale con antibiotici cefalosporinici, in particolare quando somministrati in concomitanza con farmaci potenzialmente nefrotossici come aminoglicosidi e/o potenziali diuretici. In questi casi, la funzionalità renale deve essere monitorata.

### **Disturbi epatici**

Si può verificare un aumento dei valori di AST, ALT, fosfatasi alcalina e bilirubina. Queste anomalie da laboratorio, che possono essere spiegate dalla presenza dell'infezione, possono raramente superare di due volte il limite superiore dell'intervallo dichiarato e produrre una lesione epatica, solitamente colestatica e molto spesso asintomatica.

### **Neonati di età inferiore ai 28 giorni**

Questo medicinale non deve essere usato nei neonati di età inferiore ai 28 giorni (4 settimane), poiché in questo gruppo di età non sono ancora stati condotti studi clinici.

### **Interazioni con i test di laboratorio**

Si può verificare un falso positivo con le soluzioni di Benedict o di Fehling o con il test al solfato di rame per il glucosio nelle urine, ma non con i test basati sulle reazioni enzimatiche della glucosio ossidasi.

Durante il trattamento con le cefalosporine, si possono presentare falsi positivi con i metodi non enzimatici quando si effettuano test per determinare il livello di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.5).

### **Eccipienti**

Questo medicinale contiene circa 1,8 g di saccarosio ogni 5 ml di sospensione orale. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 25 mg di aspartame ogni 5 ml di sospensione orale.

Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso se il paziente soffre di fenilchetonuria (PKU).

Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio benzoato ogni 5 ml di sospensione orale.

Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 mL di sospensione orale, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,07 mg di sorbitolo per 5 ml di sospensione orale.

Questo medicinale contiene quantità residue di alcol benzilico per 5 ml di sospensione orale. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

*In caso di trattamento ad alte dosi con farmaci somministrati per via parenterale*

In caso di somministrazione contemporanea di cefalosporine e saluretici ad azione forte (ad esempio furosemide) o preparati potenzialmente nefrotossici (come antibiotici aminoglicosidi), non è stato possibile escludere una compromissione della funzionalità renale. Dati farmacologici e l'esperienza clinica mostrano, tuttavia, che questo è improbabile con la cefpodoxima alla dose raccomandata somministrata per via orale.

Alcuni studi hanno dimostrato che, quando la cefpodoxima viene somministrata a pazienti a stomaco vuoto con farmaci che neutralizzano il pH gastrico o inibiscono la secrezione acida, la biodisponibilità diminuisce di circa il 30%.

Gli studi condotti a questo proposito finora mostrano i seguenti risultati:

Antiacidi:

Idrossido di alluminio	-27%
Bicarbonato di sodio	-32%

Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>:

Ranitidina	-29%
------------	------

Di conseguenza, queste preparazioni devono essere prese 2-3 ore dopo la somministrazione di cefpodoxima.

*Antibiotici ad effetto batteriostatico*

Se possibile, cefpodoxima non deve essere combinata con antibiotici ad effetto batteriostatico (come cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamide o tetraciclina), poiché possono diminuire l'effetto della cefpodoxima.

Probenecid riduce l'escrezione delle cefalosporine.

Le cefalosporine riducono potenzialmente l'effetto contraccettivo degli estrogeni.

*Anticoagulanti orali*

La somministrazione contemporanea di cefpodoxima e warfarin può aumentare l'effetto anticoagulante. Ci sono state numerose segnalazioni di un aumento dell'attività anticoagulante orale in pazienti che assumevano agenti antibatterici, incluse le cefalosporine. Il rischio può variare a seconda dell'infezione alla base, dell'età e dello stato generale del paziente pertanto è difficile stabilire quale sia il contributo delle cefalosporine all'aumento dell' INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

Si raccomanda di monitorare frequentemente l'indice INR (International Normalized Ratio) durante e subito dopo la co-somministrazione di cefpodoxima con un agente anti-coagulante orale.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte a cefpodoxima. Gli studi sull'animale non indicano alcun effetto nocivo indiretto o diretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di esperienza clinica, cefpodoxima deve essere utilizzata, nei primi tre mesi di gravidanza in particolare, solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

### Allattamento

La cefpodoxima viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I neonati allattati al seno possono quindi manifestare variazioni della flora intestinale con diarrea e infezioni da lieviti, per cui l'allattamento al seno deve essere interrotto. Deve essere presa in considerazione anche la possibilità di sensibilizzazione. Cefpodoxima deve pertanto essere utilizzata durante l'allattamento solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con cefpodoxima sono stati segnalati capogiri, un calo pressorio ed encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), che possono compromettere la capacità dei pazienti di andare in bicicletta ad esempio.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

In questo paragrafo la frequenza degli effetti indesiderati è definita come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Reazioni avverse per classi di sistemi organi e frequenza</b>	
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Non nota	Superinfezioni
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Neutropenia
Raro	Disturbi ematologici come riduzione dell'emoglobina, trombocitosi (questo cambiamento è per lo più reversibile una volta terminato il trattamento), eosinofilia, linfocitosi, leucopenia, leucocitosi, trombocitopenia
Molto raro	Anemia emolitica
Non nota	Agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comuni	Reazioni anafilattiche, broncospasmo
Molto raro	Angioedema
Non nota	Shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Diminuzione dell'appetito
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Encefalopatia. Gli antibiotici beta-lattamici, inclusa cefpodoxima, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	

Comune	Tinnito
Patologie gastrointestinali	
Molto comuni	Dolore addominale, diarrea
Comune	Distensione addominale, nausea, vomito, flatulenza
Non comune	Enterocolite (la diarrea emorragica può essere un sintomo)
Non nota	Colite pseudomembranosa, ematochezia, colite da <i>Clostridium difficile</i>
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi (AST), alanina transaminasi (ALT), fosfatasi alcalina (ALP))
Raro	Aumento della bilirubina nel sangue, epatite acuta
Molto raro	Danno epatico
Non nota	Epatite colestatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, orticaria, prurito
Non comune	Reazioni di ipersensibilità muco-cutanee
Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica)
Non nota	Porpora, dermatite bollosa
Patologie renali e urinarie	
Raro	Modesto aumento di azotemia e creatinina, insufficienza renale acuta
Non nota	Disturbi della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Debolezza come astenia, stanchezza e malessere

#### 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 .. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio significativi nell'uomo.

#### Segni e sintomi

In rari casi, sono stati segnalati sovradosaggi fino a una dose giornaliera di 1.000 mg di cefpodoxima. Gli effetti indesiderati osservati erano gli stessi della dose raccomandata. Può verificarsi encefalopatia nei pazienti con insufficienza renale. L'encefalopatia di solito è reversibile una volta diminuiti i livelli plasmatici di cefpodoxima.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio con cefpodoxima è indicata una terapia sintomatica e di supporto. Cefpodoxima può essere rimossa con la dialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antibatterici betalattamici, cefalosporine di terza generazione.

Codice ATC: J01D D13.

### Meccanismo d'azione

Come altri farmaci betalattamici, cefpodoxima esercita la sua attività antibatterica legandosi ad alcuni specifici enzimi per la sintesi della parete cellulare batterica (nella fattispecie le proteine che legano la penicillina) e inibendo la loro azione. Questo comporta l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano), il che provoca la lisi e la morte delle cellule batteriche.

### Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica

Per le cefalosporine, l'indice più importante di farmacocinetica-farmacodinamica correlato con l'efficacia *in vivo* ha dimostrato di essere la percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di dosaggio durante il quale la concentrazione di farmaco non legato alle proteine rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) della ceftazidima per le singole specie batteriche bersaglio (cioè T% > MIC).

### Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla cefpodoxima può essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi. La cefpodoxima può essere efficacemente idrolizzata da alcune beta-lattamasi delle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) come, ad esempio, accade nei ceppi di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e dall'enzima codificato cromosomicamente (AmpC), che può essere indotto o stabilmente de-represso in alcune specie di batteri aerobici Gram-negativi ad esempio *Enterobacter cloacae*. In caso di infezioni causate da batteri con beta-lattamasi inducibile di tipo AmpC e sensibilità *in vitro* nei confronti di cefpodoxima, durante il trattamento potrebbe sorgere il rischio di selezione batterica mutante con formazione di beta-lattamasi costitutive (deprese) di tipo AmpC.
- Ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per la cefpodoxima (PBP): la resistenza acquisita dello pneumococco o di altri streptococchi è basata su modifiche delle PBP esistenti come risultato di una mutazione. Tuttavia, la formazione di una ulteriore PBP con ridotta affinità alla cefpodoxima è responsabile della resistenza negli stafilococchi resistenti alla meticillina (oxacillina).
- La riduzione della penetrazione di cefpodoxima nella parete cellulare esterna dei batteri Gram-negativi provoca un blocco insufficiente delle PBP.
- La cefpodoxima può essere trasportata attivamente verso l'esterno della cellula attraverso le pompe di efflusso del farmaco.

### Break point:

I breakpoint clinici della Concentrazione Minima Inibente (MIC) per la cefpodoxima (2015-01-01, v.5.0) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) sono presentati di seguito:

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae (solo UTI non complicata)	≤ 1	>1
Staphylococcus spp	Nota <sup>1</sup>	Nota <sup>1</sup>
Streptococcus gruppi A, B, C e G	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25	>0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.25	>0.5
	Nota <sup>3</sup>	
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	>0.5

	Nota <sup>3</sup>	
Neisseria gonorrhoeae	IE	IE
Breakpoint non correlati alla specie	IE	IE

1 La sensibilità degli stafilococchi alle cefalosporine è dedotta dalla sensibilità alla cefoxitina

2 La sensibilità beta-lattamica dei gruppi A, B, C e G degli streptococchi beta-emolitici è dedotta dalla sensibilità alla penicillina

3 con valori MIC sopra il breakpoint di sensibilità sono molto rari o ancora non riportati.

#### IE\*Evidenza non sufficiente

#### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, ed è pertanto necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità del farmaco si riveli dubbia, almeno in alcuni tipi di infezioni.

<b>Spettro antibatterico</b>
<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<b>Specie per le quali la resistenza può essere un problema</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>s</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>s</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Serratia marcescens</i> <sup>s</sup>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente alla meticillina)
<b><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></b>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>Altri</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

<sup>s</sup>Sensibilità intermedia naturale

<sup>%</sup> Specie che producono ESBL sono sempre resistenti

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La cefpodoxima proxetil è un profarmaco della cefpodoxima.

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale la cefpodoxima proxetil viene assorbita nel tratto gastrointestinale e rapidamente idrolizzata nel metabolita attivo cefpodoxima nella mucosa intestinale. Quando la cefpodoxima proxetil viene somministrata per via orale a digiuno sotto forma di una compressa corrispondente a 100 mg di cefpodoxima, il 51,1% viene assorbito e l'assorbimento risulta aumentato dall'assunzione di cibo, quindi cefpodoxima proxetil deve essere assunta durante i pasti.

### *Bambini*

Dopo somministrazione orale di una singola dose di 5 mg di cefpodoxima\*/kg di peso corporeo (massimo 200 mg) a bambini di età compresa tra 4 e 12 anni, i livelli medi plasmatici di picco ( $C_{max}$ ) ottenuti dopo 2-4 ore ( $T_{max}$ ) sono stati 2,6 mg/l. Le concentrazioni plasmatiche medie 8 e 12 ore dopo la somministrazione erano 0,39 e 0,08 mg/l.

\* somministrato come cefpodoxima proxetil

### *Somministrazione singola in adulti*

Dopo somministrazione orale di 100 mg di cefpodoxima\*, i livelli plasmatici medi di picco ottenuti sono stati ( $C_{max}$ ) di 1-1,2 mg/l; dopo una singola somministrazione di 200 mg di cefpodoxima\*, la  $C_{max}$  era 2,2-2,5 mg/l. In entrambi i casi (100 mg/200 mg), la  $C_{max}$  è stata raggiunta in 2-3 ore ( $T_{max}$ ).

### *Somministrazione multipla in adulti*

In caso di somministrazione multipla di 100 e 200 mg di cefpodoxima\* ad intervalli di 12 ore per un periodo di 14,5 giorni, i parametri farmacocinetici non hanno mostrato alcun cambiamento, di conseguenza, non si è verificato alcun accumulo.

### *Pazienti anziani*

In pazienti di età pari o superiore a 70 anni, è stato raggiunto lo stato stazionario dopo la somministrazione ripetuta di 200 mg di cefpodoxima\* a intervalli di 12 ore per un periodo di 6-10 giorni. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$  è in media 3,05 mg/L e il  $T_{max}$  è 2,7 ore.

### *Pazienti con cirrosi epatica*

Nei pazienti cirrotici con o senza ascite, la  $C_{max}$  dopo la singola somministrazione di 200 mg di cefpodoxima\* è stata in media 1,67 mg/l, i livelli plasmatici sono equivalenti a quelli di un soggetto sano 12 ore dopo la somministrazione.

### *Pazienti con insufficienza renale cronica*

In pazienti con insufficienza renale cronica, i livelli plasmatici aumentano in proporzione all'aggravarsi della malattia. Ad una clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, (10-40 ml/min), la  $C_{max}$  media dopo una dose di 200 mg di cefpodoxima\* è doppia rispetto ai soggetti sani; il  $T_{max}$  è di circa 4 ore.

### *Pazienti in emodialisi*

Nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, la  $C_{max}$  media è di 1,5 volte superiore rispetto ai soggetti sani; il  $T_{max}$  è di circa 6 ore.

La cefpodoxima può essere rimossa mediante dialisi e quindi non deve essere somministrata durante le sessioni di dialisi.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 32,3 l in soggetti giovani sottoposti a test ( $\approx 0,43$  l/kg).

Il legame della cefpodoxima alle proteine sieriche si verifica principalmente con l'albumina (40%). Questo legame è del tipo non saturabile.

Si possono ottenere concentrazioni di cefpodoxima superiori ai livelli minimi inibitori (MIC) per i patogeni comuni nel parenchima polmonare, nella mucosa bronchiale, nel liquido pleurico, nelle tonsille, nei reni, nel liquido interstiziale e nei tessuti della prostata.

Studi condotti su volontari sani, dimostrano che, 6-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg, le concentrazioni medie di cefpodoxima nell'eiaculato totale sono superiori alla MIC<sub>90</sub> di *N. gonorrhoeae*.

Poiché la maggior parte della cefpodoxima viene eliminata nelle urine, la concentrazione è elevata (le concentrazioni a intervalli di 0-4, 4-8 e 8-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose sono superiori alla MIC<sub>90</sub> dei comuni patogeni delle vie urinarie). Anche nel tessuto renale si osserva una buona diffusione di cefpodoxima, con concentrazioni superiori alla MIC<sub>90</sub> dei comuni patogeni delle vie urinarie 3-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg (1,6-3,1 mg/g). Le concentrazioni di cefpodoxima nei tessuti midollari e corticali sono simili.

### Biotrasformazione

Dopo l'assorbimento, il metabolita principale è la cefpodoxima, che deriva dall'idrolisi della cefpodoxima proxetil.

La cefpodoxima è poco metabolizzata, dopo l'assorbimento di cefpodoxima proxetil.

### Eliminazione

La principale via di escrezione è quella renale, l'80% viene escreto immodificato nelle urine, con un'emivita di eliminazione di circa 2,4 ore.

La clearance totale della cefpodoxima è 9,98 l/h; la clearance renale media è di 7 l/h.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti di età superiore ai 70 anni, l'emivita di eliminazione ( $T_{1/2}$ ) aumenta a una media di 3,6 ore. In pazienti con insufficienza renale cronica e una clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il  $T_{1/2}$  è più di 6 ore (una media di 7,7 ore nel caso di clearance della creatinina tra 10 e 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità acuta

La dose letale media nei topi e nei ratti è stata rispettivamente superiore a 8 g/kg e a 4 g/kg di peso corporeo. Nei ratti Fisher dosi di 1 g/kg di peso corporeo e superiori hanno influenzato la consistenza delle feci e l'aumento di peso. Singole dosi di 800 mg/kg non si sono rivelate tossiche nei cani.

### Tossicità a dosi ripetute

Sono stati effettuati studi di tossicità cronica per oltre 12 mesi sui ratti e per 6 mesi sui cani. Le dosi massime giornaliere (1000 mg/kg per via orale nei ratti e 400 mg/kg per via orale nei cani) erano notevolmente superiori alle dosi terapeutiche raccomandate (3-8 mg/kg di peso corporeo). Non è stata osservata mortalità nei ratti trattati con 250, 500 o 1000 mg/kg per 12 mesi. Solo a 1000 mg/kg sono stati osservati effetti sul tratto gastrointestinale, feci molli e dilatazione dell'intestino cieco. Gli effetti indesiderati intestinali, che sono stati più pronunciati nei ratti Fisher, sono dovuti alle alterazioni della flora intestinale causate dal marcato effetto antibatterico di cefpodoxima. La somministrazione quotidiana di 0, 25, 100 e 400 mg/kg nei cani non ha evidenziato mortalità. Nelle feci è stata identificata cefpodoxima in forma immodificata.

### Tossicità riproduttiva

Gli studi di embriotossicità condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato alcun segno di un potenziale teratogeno. Nei ratti cefpodoxima non ha avuto effetti negativi sulla fertilità né ha dimostrato alcuna tossicità peri- e postnatale. La cefpodoxima o i suoi metaboliti attraversano la placenta e vengono escreti nel latte materno dei ratti. Non è disponibile alcuna esperienza sull'uso di cefpodoxima durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo.

### Mutagenicità

Esaurienti test di mutagenicità effettuati in diversi modelli sono risultati negativi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Guar galattomannano  
Aspartame  
Aroma arancia  
Sodio benzoato  
Sodio cloruro  
Acido citrico anidro  
Aroma limone  
Sorbitano trioleato  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)  
Silicio biossido.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

Dopo la preparazione la sospensione deve essere tenuta in frigorifero (2-8° C) per 14 giorni senza alcuna significativa perdita di attività.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25° C. Tenere il flacone ben chiuso.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in vetro ambrato con tappo dotato di essiccante da 50 ml, 100 ml o 2 x 100 ml.  
La confezione comprende una siringa da 10 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Flacone in vetro ambrato con tappo dotato di essiccante:

Prima di preparare la sospensione si deve rimuovere ed eliminare l'essiccante (silica gel) contenuto in una capsula all'interno del tappo. La sospensione si prepara aggiungendo acqua nel flacone fino al segno graduato e agitando accuratamente, per ottenere una diluizione uniforme della sospensione.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

### **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041859152 - "40 mg/5ml polvere per sospensione orale " 1 flacone in vetro da 50 ml  
041859164 - "40 mg/5ml polvere per sospensione orale " 1 flacone in vetro da 100 ml  
041859176 - "40 mg/5ml polvere per sospensione orale " 2 flaconi in vetro da 100 ml

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco