

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefpodoxima Aurobindo Pharma Italia 40 mg/5 ml granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione contengono 52,18 mg di cefpodoxima proxetil (pari a 40 mg di cefpodoxima).

Eccipienti: Lattosio monoidrato e saccarosio.

Ogni 5 ml di volume contengono 162 mg di lattosio monoidrato e 2737,3 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Polvere secca: Polvere granulare di colore biancastro

Dopo ricostituzione con acqua: Sospensione di colore biancastro con aroma di banana.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefpodoxima è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni causate da microrganismi sensibili alla cefpodoxima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1), nei bambini fino agli 11 anni di età:

Infezioni delle vie respiratorie superiori:

- Sinusite batterica acuta
- Tonsillite
- Otite media, acuta

Infezioni delle vie respiratorie inferiori:

- Polmonite batterica

In caso di polmonite batterica la cefpodoxima potrebbe non essere l'opzione adatta a seconda del patogeno coinvolto, vedere paragrafo 4.4.

Occorre prendere in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: orale

Adulti e anziani:

Non applicabile per questo medicinale.

Neonati (> 28 giorni), bambini (fino a 11 anni):

La dose media raccomandata per i bambini è 8 mg/kg al giorno, somministrati in due dosi divise a intervalli di 12 ore.

La dose da prendere è indicata sul misurino. Le graduazioni corrispondono al peso del bambino in kg da 5 kg (2,5 ml) a 25 kg (12,5 ml) con graduazioni intermedie di 1kg ciascuna (0,5 ml).

La dose da prendere è letta direttamente sul misurino.

La seguente tabella fornisce il regime di dosaggio per i bambini secondo le graduazioni di peso corporeo indicate sul misurino:

Peso corporeo in kg	Dose di Cefpodoxima in mg da prendere due volte al giorno	Dose di Cefpodoxima in ml da prendere due volte al giorno
5	20	2,5
10	40	5
15	60	7,5
20	80	10
25	100	12,5

I bambini che pesano almeno 25 kg possono assumere 12,5 ml di sospensione due volte al giorno o in alternativa 1 compressa rivestita con film da 100 mg, due volte al giorno.

Compromissione epatica:

Non sono necessarie modifiche della dose in caso di compromissione epatica.

Compromissione renale:

Non sono necessarie modifiche della dose di cefpodoxima se la clearance della creatinina supera i 40 ml.min-1/1.73m².

Al di sotto di questo valore, gli studi di farmacocinetica indicano un aumento dell'emivita di eliminazione plasmatica e delle massime concentrazioni plasmatiche e, quindi, il dosaggio deve essere aggiustato in modo appropriato.

CLEARANCE DELLA CREATININA (ml/min)	
39 - 10	Una dose singola somministrata ogni 24 ore invece di due volte al giorno (ovvero metà della dose abituale).
<10	Una dose singola somministrata ogni 48 ore (ovvero un quarto della dose abituale).
Pazienti in emodialisi	Una dose singola somministrata dopo ogni sessione di dialisi.

La sospensione può essere assunta con o senza cibo.

Istruzione per la ricostituzione:

Prima di preparare la sospensione, il gel di silice essiccante, contenuto nel tappo all'interno della chiusura deve essere rimosso e smaltito. Per preparare la sospensione agitare prima bene il flacone per sciogliere i granuli. Aggiungere acqua fino a circa metà della linea dei 100 ml e agitare energicamente. Successivamente aggiungere acqua fino alla linea del 100 ml del flacone e agitare energicamente fino ad ottenere una sospensione omogenea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla cefpodoxima, ad altre cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Precedente storia di immediate e/o gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi) alla penicillina o ad altri antibiotici beta-lattamici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La cefpodoxima non è l'antibiotico preferito per il trattamento della polmonite da stafilococco e non deve essere usato nel trattamento della polmonite atipica causata da organismi quali *Legionella*, *Mycoplasma* e *Clamidia*. La cefpodoxima non è raccomandata per il trattamento della polmonite causata da *S. pneumoniae* (vedere paragrafo 5.1).

Come per tutti gli antibiotici beta-lattamici, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali. In caso di reazioni di ipersensibilità gravi, il trattamento con cefpodoxima deve essere interrotto immediatamente e devono essere prese adeguate misure di emergenza.

Prima di iniziare il trattamento occorre verificare se il paziente presenta una storia di reazioni di ipersensibilità gravi alla cefpodoxima, ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di agente beta-lattamico (vedere paragrafo 4.3). Si deve prestare attenzione quando la cefpodoxima viene somministrata a pazienti con una storia di ipersensibilità non grave verso gli altri agenti beta-lattamici.

In caso di grave insufficienza renale può essere necessario ridurre il regime posologico a seconda della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Colite e colite pseudo-membranosa associate ad agenti antibiotici sono state segnalate con quasi tutti gli agenti antibiotici, inclusa la cefpodoxima, e possono variare in gravità da lieve a pericoloso per la vita. Pertanto è importante prendere in considerazione questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o subito dopo il trattamento con cefpodoxima (vedere paragrafo 4.8). L'interruzione della terapia con cefpodoxima e la somministrazione di uno specifico trattamento per *Clostridium difficile* devono essere prese in considerazione. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

La cefpodoxima deve essere sempre prescritta con cautela in pazienti con una storia di disturbi gastrointestinali, in particolare coliti.

Come con altri antibiotici beta-lattamici, possono svilupparsi neutropenia e più raramente agranulocitosi in particolare durante un trattamento prolungato. Per trattamenti di oltre 10 giorni, la conta ematica deve essere monitorata e il trattamento deve essere interrotto se si osserva neutropenia.

Le cefalosporine possono essere assorbite dalla superficie delle membrane 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.

Sono state osservate alterazioni della funzionalità renale con antibiotici cefalosporinici, in particolare quando somministrati in concomitanza con medicinali potenzialmente nefrotossici come aminoglicosidi e/o potenziali diuretici. In questi casi la funzionalità renale deve essere monitorata.

Come con altri antibiotici, l'uso prolungato di cefpodoxima può provocare la proliferazione di organismi non-sensibili (*Candida* e *Clostridium difficile*), che possono richiedere l'interruzione del trattamento.

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.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, intolleranza al fruttosio, deficit di Lapp lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasio - isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nessuna interazione clinicamente significativa con altri medicinali è stata riportata durante il corso degli studi clinici.

Gli anti-H₂ istaminici e gli antiacidi riducono la biodisponibilità della cefpodoxima. Il probenecid riduce l'escrezione di cefalosporine. Le cefalosporine potenzialmente aumentano l'effetto anticoagulante dei cumarinici e riducono 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 antibiotici, 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 in INR (Rapporto Internazionale Normalizzato). Si raccomanda di monitorare frequentemente il INR durante e subito dopo la somministrazione concomitante di cefpodoxima con un agente anticoagulante orale.

Alcuni studi hanno dimostrato che la biodisponibilità diminuisce di circa il 30% quando la cefpodoxima è somministrata con medicinali che neutralizzano il pH gastrico o inibiscono la secrezione acida. Pertanto, medicinali quali gli antiacidi di tipo minerale e i bloccanti H₂ come ranitidina che possono causare un aumento del pH gastrico, devono essere presi 2-3 ore dopo la somministrazione di cefpodoxima.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non applicabile

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

Sono stati riportati capogiri durante il trattamento con cefpodoxima e ciò può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione sistemica organica e frequenza. La frequenza viene definita utilizzando le seguenti convenzioni:

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 $< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Disordini ematologici come diminuzione dell'emoglobina, trombocitosi, trombocitopenia, leucopenia e eosinofilia

Molto raro: Anemia emolitica

Patologie del sistema nervoso

Non comune: Cefalea, parestesia, capogiro

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie gastrointestinali

Comune: Pressione gastrica, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, diarrea. La diarrea con sangue può verificarsi come sintomo di enterocolite. La possibilità che si verifichi enterocolite pseudomembranosa deve essere presa in considerazione quando si sperimenta una diarrea grave o prolungata durante o dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Perdita dell'appetito

Disturbi del sistema immunitario

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità di ogni grado di gravità (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: Reazioni anafilattiche, broncospasmo, porpora e angioedema

Patologie renali e urinarie

Molto raro: Livelli leggermente aumentati di creatinina e di urea nel sangue

Patologie epatobiliari

Raro: Aumenti moderati temporanei di ASAT, ALAT e fosfatasi alcalina e/o bilirubina. Queste anomalie da laboratorio che possono anche 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.

Molto raro: Danno epatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni di ipersensibilità muco-cutanee, eruzione cutanea, orticaria, prurito

Molto raro: Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme.

Infezioni e infestazioni

Può verificarsi uno sviluppo di microrganismi non sensibili (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Astenia o malessere.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio con cefpodoxima è indicato istituire una terapia sintomatica e di supporto.

In caso di sovradosaggio, in particolare in pazienti con insufficienza renale, può verificarsi encefalopatia. L'encefalopatia è di solito reversibile una volta che i livelli di cefpodoxima nel sangue si sono abbassati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antibatterici beta-lattamici, cefalosporine di terza generazione, codice ATC: J01DD13

Meccanismo d'azione:

La cefpodoxima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito del legame con le proteine penicillina-leganti (PBPs). Ciò implica l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano), che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte cellulare.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Per le cefalosporine è stato dimostrato che l'indice farmacocinetico-farmacodinamico più importante correlato all'efficacia *in vivo* è la percentuale dell'intervallo di dosaggio per il quale la concentrazione del farmaco non legato resta al di sopra della concentrazione minima inibitoria (MIC) di cefpodoxima per singole specie bersaglio (cioè %T>MIC).

Meccanismo(i) di resistenza

La resistenza batterica alle cefalosporine è dovuta a una serie di meccanismi:

- 1) alterazione della permeabilità della membrana esterna negli organismi Gram-negativi;
- 2) alterazione delle proteine penicillina-leganti (PBP);
- 3) produzione di beta-lattamasi;
- 4) pompe d'efflusso nei batteri

Breakpoints:

I breakpoints clinici per i test MIC della Commissione Europea sui Test di Sensibilità agli Antibiotici (EUCAST) sono riportati di seguito.

Breakpoints clinici di MIC di EUCAST per cefpodoxima (05-01-2011, v 1.3):

Organismo	Sensibilità (S) (mg/l)	Resistenza (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae (solo UTI non complicata)	≤ 1	> 1
Staphylococcus spp.	Nota ¹	Nota ¹
Streptococcus gruppi A, B, C e G	Nota ²	Nota ²
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,25 Nota ³	> 0,5
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25 Nota ³	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	IE	IE
Breakpoint relativo a nessuna specie	IE	IE

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

² La sensibilità dei beta lattamici dei gruppi A, B, C e G di streptococco beta emolitico può essere dedotta dalla sensibilità alla penicillina.

³ Specie con valori MIC superiore alla sensibilità breakpoint sono molto rari e non ancora riportati. La determinazione e i test sulla sensibilità agli antibiotici su un qualsiasi organismo isolato devono essere ripetute e se il risultato è confermato l'organismo isolato deve essere inviato al laboratorio di riferimento.

* Dati insufficienti

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando vengono trattate infezioni gravi. Se necessario, si deve cercare il parere di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione.

Spettro d'azione degli antibiotici
Specie comunemente sensibili
<i>Aerobi, Gram-positivi:</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobi, Gram-negativi:</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [°]
<i>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</i>
<i>Aerobi, Gram-positivi:</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aerobi, Gram-negativi:</i>
<i>Citrobacter freundii</i> ^s
<i>Enterobacter cloacae</i> ^s
<i>Escherichia coli</i> [°]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [°]
<i>Serratia marcescens</i> ^s
Organismi intrinsecamente resistenti
<i>Aerobi, Gram-positivi:</i>

<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente alla meticillina)
Aerobi, Gram-negativi:
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa.</i>
Altri
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^s sensibilità naturale intermedia

⁺ velocità di resistenza >50% in almeno 1 regione

[%] specie che producono ESBL sono sempre resistenti

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cefpodoxima proxetil è ripresa a livello intestinale ed è idrolizzata al metabolita attivo cefpodoxima. Quando la cefpodoxima proxetil viene somministrata per via orale nel soggetto a digiuno, sotto forma di una compressa da 100 mg di cefpodoxima, il 51,5% viene assorbito e l'assorbimento aumenta se somministrato con alimenti. Il volume di distribuzione è di 32,3 L e i livelli di picco della cefpodoxima si raggiungono in 2-3 ore dalla somministrazione. La massima concentrazione plasmatica è di 1,2 mg/L e 2,5 mg/L dopo la somministrazione di una dose da 100 mg e 200 mg rispettivamente. Dopo assunzione orale di 100 e 200 mg due volte al giorno per 14,5 giorni, i parametri farmacocinetici della cefpodoxima restano invariati.

Il legame sieroproteico è di circa il 40% prevalentemente con l'albumina. Il legame è di tipo non saturabile.

Concentrazioni di cefpodoxima superiori alla concentrazione minima inibitoria (MIC) dei comuni microrganismi patogeni possono verificarsi nel parenchima polmonare, nella mucosa bronchiale, nel fluido pleurico, nelle tonsille, nel fluido interstiziale e nel tessuto prostatico.

Poiché la maggior parte della dose di cefpodoxima viene eliminata nelle urine, la concentrazione è alta. (La concentrazione osservata in intervalli di 0-4, 4-8, 8-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose supera il MIC₉₀ dei comuni microrganismi patogeni delle vie urinarie). Una buona distribuzione di cefpodoxima è stata anche osservata nel tessuto renale, con concentrazioni oltre il MIC₉₀ dei comuni microrganismi patogeni delle vie urinarie, 3-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg (1,6-3,1 µg/g). Le concentrazioni di cefpodoxima nel tessuto midollare e corticale sono simili.

La principale via di eliminazione è quella renale, l'80% viene eliminato immutato nelle urine, con una emivita di circa 2,4 ore.

BAMBINI

Nei bambini, gli studi hanno dimostrato che la concentrazione plasmatica massima si verifica circa 2-4 ore dopo la somministrazione. Una dose singola di 5 mg/kg in bambini di 4-12 anni ha prodotto una concentrazione massima simile a quella di adulti trattati con una dose di 200 mg.

Nei pazienti di età inferiore ai 2 anni che avevano ricevuto dosi ripetute di 5 mg/kg ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche medie, 2 ore dopo la dose, sono tra 2,7 mg/l (1-6 mesi) e 2,0 mg/l (7 mesi-2 anni).

Nei pazienti tra 1 mese e 12 anni trattati con dosi ripetute di 5 mg/kg ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche residue allo steady-state sono comprese tra 0,2 - 0,3 mg/l (1 mese-2 anni) e 0,1 mg/l (2-12 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dalle indagini di tossicità cronica non ci sono risultati che suggeriscano che gli effetti indesiderati non noti fino ad oggi possano verificarsi negli esseri umani.

Inoltre, studi *in vivo* e *in vitro* non hanno dato alcuna indicazione su una potenziale causa di tossicità riproduttiva o di mutagenicità. Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Croscarmellosa sodica
Ferro ossido giallo
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa dispersibile
Silice colloidale anidra
Acido citrico anidro
Sodio citrato
Sodio benzoato
Aroma di banana
Saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere secca: 2 anni

Sospensione ricostituita: 10 giorni se conservata in frigorifero (2°C – 8 °C)

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone: Conservare a temperatura inferiore ai 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in HDPE con tappo bianco rimovibile contenente gel essiccante con chiusura in polipropilene a prova di bambino con tappo avente sistema di chiusura ad induzione.

Confezione da 100 ml di sospensione.

Un misurino con gradazioni da 5 kg a 25 kg viene fornito insieme al flacone, per il corretto dosaggio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono richieste precauzioni particolari

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Vicolo San Giovanni sul Muro, 9
20121 Milano
Italia

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

AIC n. 041405010/M - "40 mg/5ml granulato per sospensione orale" 1 contenitore da 100 ml in HDPE

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**
06/02/2012
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 02/2012

Agenzia Italiana del Farmaco