

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceforan 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține cefadroxil 500 mg sub formă de cefadroxil monohidat.

Excipienți: galben amurg (E 110), roșu coșenilă A (E 124), p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de culoare verde opac, care conțin o pulbere granulată albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ceforan este indicat în tratamentul următoarelor infecțiilor determinate de germeni sensibili:

- Infecții din sfera ORL: otite medii, faringite, amigdalite și sinuzite;
- Infecții ale tractului respirator inferior: bronșite acute suprainfectate, bronșite cronice acutizate, pneumonii, bronhopneumonii;
- Infecții ale aparatului urinar: pielonefrită, cistită, uretrită;
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi: abcese, furunculoză, erizipel, limfadenită, celulită, ulcere de decubit, mastită, erizipel;
- Infecții genitale.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți, adolescenți cu greutatea > 40 kg: doza recomandată este cuprinsă între 500 mg-1 g cefadroxil, de 2 ori pe zi, în funcție de severitatea infecției.

Alternativ, în infecții cutanate și ale țesutului subcutanat și infecții necomplicate ale tractului urinar: 1 g cefadroxil o dată pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani și greutatea corporală < 40 kg: doza recomandată este de 500 mg de 2 ori pe zi.

Copii cu vârsta sub 6 ani: pentru această grupă de vârstă se recomandă administrarea altor formulări adecvate.

Vârstnici: nu sunt necesare recomandări specifice de dozaj sau precauții speciale de utilizare la vârstnici, cu excepția pacienților cu insuficiență renală, care necesită monitorizare.

Insuficiență renală: doza se reduce în funcție de clearance-ul creatininei, pentru a preveni acumularea medicamentului; se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice.

Cl Cr(ml/min/1,73 m ²)	Doza inițială (mg)	Dozele următoarele (mg)	Interval (ore)
50-25	1000	500-1000	12
25-10	500	500-1000	24
< 10	500	500-1000	36

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Pacienți hemodializați: prin hemodializă se elimină 63% dintr-un gram de cefadroxil după 6-8 ore de hemodializă. Timpul de înjumătățire prin eliminare al cefadroxilului este de aproximativ 3 ore în timpul dializei.

Pacienți hemodializați trebuie să primească o doză suplimentară de 500 mg-1000 mg la sfârșitul hemodializei.

Durata tratamentului este cuprinsă în medie între 7 și 10 zile în funcție de indicațiile terapeutice; în infecțiile determinate de *Streptococcus pyogenes* durata tratamentului poate fi până la 10 zile.

Mod de administrare

Biodisponibilitatea cefadroxilului nu este afectată de consumul de alimente; ca urmare, cefadroxilul poate fi administrat cu sau fără alimente. În cazul apariției tulburărilor gastro-intestinale, se poate administra cu alimente.

Capsulele se administrează întregi cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefadroxil, cefalosporine sau la oricare dintre excipienți.

Copii cu vârsta sub 6 ani (se recomandă administrarea formelor farmaceutice adecvate vârstei).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de reacții de hipersensibilizare

Apariția oricărei reacții alergice impune oprirea tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului cu cefalosporine, trebuie efectuată o anamneză completă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte medicamente.

Deoarece în 5 - 10% din cazuri prezintă reactivitate imunologică încrucișată cu penicilinele:

- se recomandă prudență extremă la pacienții alergici la peniciline. La acești pacienți tratamentul se inițiază sub supravegherea medicului.
- Reacțiile de hipersensibilizare (anafilaxie) la peniciline sau cefalosporine pot fi grave și uneori letale. Aceste reacții pot apărea și după administrarea primei doze.

Aceste reacții sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate sau cu astm bronșic. Dacă apar astfel de reacții, tratamentul trebuie întrerupt imediat și înlocuit cu unul adecvat. Este necesară efectuarea unui tratament adecvat pentru tratarea reacției anafilactice: administrarea de adrenalină, glucocorticoizi intravenos și tratamentul insuficienței respiratorii.

În caz de insuficiență renală, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea funcției renale în cazul asocierii cefadroxilului cu medicamente nefrotoxice, în special aminoglicozide sau diuretice (cum este furosemida sau acidul etacrinic), deoarece această asociere poate afecta funcția renală.

În cazul apariției diareei în timpul sau după tratamentul cu cefadroxil, trebuie luat în considerare diagnosticul de colită pseudomembranoasă. În formele ușoare de colită pseudomembranoasă se recomandă întreruperea tratamentului cu cefadroxil; în formele moderat-severe (manifestate cu diaree severă și/sau sânge în materiile fecale), în plus este necesară instituirea tratamentului specific (de exemplu vancomicină oral 250 mg). Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

În cazul tratamentului pe termen lung poate să apară multiplicarea microorganismelor patogene rezistente la substanța activă utilizată. Dacă, în timpul tratamentului cu cefadroxil apare suprainfecție trebuie luate măsuri corespunzătoare de tratament.

La pacienții cu infecții care pot pune viața în pericol, precum și la cei care necesită doze mai mari sau administrări repetate pe zi este necesar tratament parenteral cu cefalosporine.

Ceforan conține galben amurg (E 110) și roșu coșenilă A (E 124) care pot provoca reacții alergice. Ceforan conține p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cefadroxilul nu se asociază cu antibiotice bacteriostatice (de exemplu tetraciline, eritromicină, sulfonamide, cloramfenicol, datorită unui posibil efect antagonic).

Probenecidul interferează cu procesul de secreție tubulară a cefadroxilului, favorizând reținerea sa în organism.

Asocierea cefadroxilului cu antibiotice aminoglicozidice impune monitorizarea funcției renale, în special la pacienții cu insuficiență renală; acest lucru este valabil și pentru polimixină B, colistin sau diuretice de tip furosemidă și acid etacrinic (vezi pct. 4.4).

Ocazional, survine o creștere tranzitorie a valorilor serice ale transaminazelor și a fosfatazei alcaline, dar nu au fost semnalate cazuri de afectare semnificativă a ficatului.

Cefadroxilul reduce eficacitatea contraceptivelor orale.

Cefadroxilul se leagă de colestiramină ceea ce poate determina scăderea biodisponibilității sale.

Medicamentele din clasa cefalosporinelor au tendința să fie absorbite la suprafața membranei eritrocitelor și să reacționeze cu anticorpii îndreptați împotriva medicamentului, determinând pozitivarea testului Coombs și, ocazional, apariția unei anemii hemolitice ușoare. Având în vedere aceasta, poate exista reactivitate încrucișată cu penicilinele.

Metodele neenzimatice pentru determinarea glucozuriei care utilizează metodele bazate pe reducerea cuprului (Benedict, Fehling) pot determina rezultate fals-pozitive. De aceea, se recomandă ca testele pentru stabilirea glucozuriei să fie efectuate pe baza reacțiilor de oxidare enzimatică.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile preclinice nu au pus în evidență efectele teratogene ale cefadroxilului. În absența datelor privind efectele teratogene la animale, este puțin probabil să apară un efect malformativ, la om. Cefadroxilul poate fi administrat în timpul sarcinii cu prudență și numai la recomandarea și sub stricta supraveghere a medicului.

Alăptarea

Cefadroxilul se excretă în cantități mici în lapte. Alăptarea este posibilă în cursul tratamentului cu cefadroxil, dar în cazul apariției diareei, candidozei sau a erupțiilor cutanate la sugară se recomandă întreruperea alăptării (sau a tratamentului).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cefadroxilul nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

- rare: eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză.
- foarte rare: anemie hemolitică de etiologie imunologică.

Tulburări ale sistemului imunitar

- frecvente: erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit.
- rare: boala serului, angioedem, artralgii, nefrită interstițială.
- foarte rare: șoc anafilactic, sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf.

Tulburări ale sistemului nervos

- foarte rare: cefalee, amețeli, nervozitate, somnolență, fatigabilitate.

Tulburări gastro-intestinale

- frecvente: greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale, glosită.
- foarte rare: enterocolită pseudomembranoasă, candidoză.

Tulburări hepato-biliare

- rare: creșteri minore ale valorilor serice ale transaminazelor (ASAT, ALAT) și fosfatazei alcaline.

S-au raportat cazuri de coleastăză și insuficiență hepatică idiosincrazică.

Tulburări renale și ale căilor urinare

- cu frecvență necunoscută: nefrotoxicitate, în cazul asocierii cu alte medicamente (aminoglicozide sau diuretice).

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- mai puțin frecvente: vaginită.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: pozitivarea testului Coombs. Rezultate fals-pozitive la determinarea glucozuriei prin metode neenzimatice.

4.9 Supradozaj

Simptome: greață, vărsături, durere în epigastru, diaree și hematurie.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu cefadroxil. În caz de supradozaj se recomandă tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Cefadroxilul poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibiotice beta-lactamice, cefalosporine de generația I, codul ATC: J01DB05.

Mecanismul de acțiune

Cefadroxilul este o cefalosporină de primă generație, activă pe cale orală. Are acțiune bactericidă degenerativă.

Similar altor cefalosporine, cefadroxilul are acțiune bactericidă prin legarea și inhibarea proteinelor care leagă penicilina (PBP), implicate în sinteza peretelui celulelor bacteriene, determinând liza și moartea bacteriilor.

Valori critice

Următoarele concentrații minime inhibitorii (CMI) separă microorganismele rezistente (R) de cele sensibile (S), respectiv intermediar sensibile.

S ≤ 8 mg/l și R ≥ 32 mg/l.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate, astfel încât sunt de dorit informații locale despre rezistență, în special atunci când trebuie tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură, încât utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Microorganisme	Rezistența dobândită
Specii sensibile	
Bacterii aerobe Gram-pozitiv	
<u>Aerobi gram-pozitiv</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) <i>Streptococi grup B, C și G</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	0-11% 5,4- 12,6%
<u>Aerobi gram-negativ</u> <i>Moraxella catarrhalis</i>	2%
Specii cu sensibilitate intermediară	
<u>Aerobi gram-negativ</u> <i>Citrobacter diversus</i> <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	0-80% 50-57% 2-50% 7-22% 0-90%
Specii rezistente	
<u>Aerobi gram-pozitiv</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metecilino-rezistent) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (metecilino-	

rezistent) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilino- rezistent) <u>Aerobi gram-negativ</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	
---	--

Mecanismul rezistenței

În doză redusă până la moderată, cefadroxilul poate fi activ asupra microorganismelor producătoare a unor beta-lactamaze, cum sunt TEM 1.

Cu toate acestea, este inactivat de beta -lactamaze, care pot hidroliza eficace cefalosporinele, cum sunt beta- lactamazele cu spectru larg și cefalosporinazele cromozomiale, cum sunt enzime de tip AmpC.

Nu este de așteptat ca cefadroxilul să fie activ asupra microorganismelor cu proteine care leagă penicilina și care prezintă afinitate redusă pentru beta-lactamine. Rezistența poate fi, de asemenea, mediată prin impermeabilitatea membranelor anumitor microorganisme la antibiotice sau pompe de eflux ale medicamentului. În același microorganism pot fi prezente mai mult de unul din aceste mijloace de rezistență.

In vitro, cefalosporinele de primă generație sunt mai puțin active decât penicilinele G și V asupra microorganismelor Gram-pozitiv și sunt mai puțin active decât aminopenicilinele asupra *H. influenzae*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, cefadroxilul este absorbit în proporție mare. Alimentele nu influențează absorbția cefadroxilului.

Distribuție

După administrarea unei doze de 500 mg, respectiv 1 g, concentrațiile plasmatiche maxime de aproximativ 16 µg/ml, respectiv 30 µg/ml, sunt atinse după aproximativ 1,5-2 ore. Legarea de proteinele plasmatiche se face în proporție de aproximativ 20%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,4-2,6 ore, fiind prelungit la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece se elimină mult mai lent decât alte cefalosporine orale, intervalele dintre doze pot fi prelungite la 12-24 ore.

Cefadroxilul se distribuie larg în țesuturi și fluidele organismului: plămâni, bilă, prostată, oase, mușchi, capsulă sinovială, salivă, spută, exsudat pleural și lichid sinovial. Traversează placenta și se excretă în lapte.

Cefadroxilul nu se metabolizează.

Eliminare

Peste 90% din doza de cefadroxil este excretată sub formă nemetabolizată în urină în 24 de ore prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea a 500 mg cefadroxil a fost raportată o concentrație urinară maximă de 1,8 mg/ml. Cefadroxilul poate fi eliminat prin hemodializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Stearat de magneziu

Talc

Capac/corp

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg (E 110)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Roșu coșenilă A (E 124)

Dioxid de siliciu

Laurilsulfat de sodiu

Acid acetic glacial

Glicerol

Gelatină

p-Hidroxi benzoat de metil

p-Hidroxi benzoat de n-propil

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Antibiotice S.A.

Str. Valea Lupului nr.1, 707410

Iași, România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2499/2010/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației –Martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2012