

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CEFIRAX****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de CEFIRAX contiene:

Cefpodoxima proxetil 200 mg
 Excipientes c.s.p.

Excipientes: ~~Carmelosa cálcica, laurel sulfato de sodio, hidroxipropileclulosa, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, polisorbato 80, colorante FD&C amarillo N° 6.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Cada 5 mL de suspensión de CEFIRAX contiene:

Cefpodoxima proxetil 100 mg
 Excipientes c.s.p.

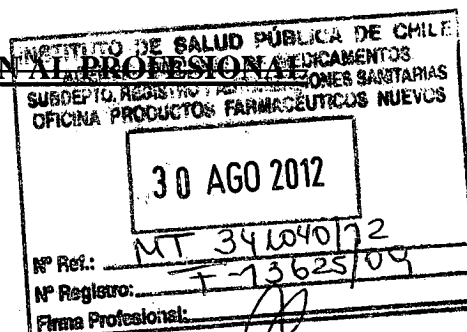
Excipientes: ~~Butilhidroxianisol, goma xantán, almidón pregelatinizado, hipromelosa 2910, sacarina sódica, aspartamo, sabor naranja N° 74016 71, sabor plátano N° 59 256 AP, ácido cítrico anhidro, sacarosa, polisorbato 80, propilenglicol, metilparabeno, propilparabeno, glicirrinato de amonio, hidróxido de sodio, agua purificada.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

FARMACOLOGÍA

Cefpodoxima es un antibiótico cefalosporínico semisintético, aminotiazil, de administración oral.

Cefpodoxima es estructuralmente similar a otras cefalosporinas de uso oral (cefdinir, cefixima, ceftibuten), y de uso parenteral (cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona), las que contienen una cadena aminotiazolil, en posición 7 del núcleo cefalosporínico. El grupo aminotiazolil mejora la actividad antibacteriana particularmente contra enterobacterias y generalmente resulta en una estabilidad mejorada frente a Betalactamasa.

Comercialmente está disponible como Cefpodoxima proxetil, que es el



isopropilcarbonilester de Cefpodoxima.

Cefpodoxima proxetil es la prodroga de Cefpodoxima, sin actividad antibacteriana, hasta que es hidrolizada in vivo a Cefpodoxima. La esterificación del grupo carboxi en la posición C-4, da como resultado una forma más lipofílica de la droga que es más rápidamente absorbida en el tracto Gastrointestinal.

Cefpodoxima es un antibiótico clasificado como cefalosporina de tercera generación y estrechamente relacionado a los betalactámicos. Cefpodoxima es estable en presencia de una gran variedad de bacterias gram positivas y gram negativas, productoras de betalactamasas. Al igual que otras cefalosporinas de tercera generación, Cefpodoxima presenta un amplio espectro de actividad en contra de bacterias aerobios gram negativos, comparada con cefalosporinas de primera y segunda generación.

Cefpodoxima es eficaz contra los patógenos susceptibles más comunes causantes de las infecciones ~~de la parte superior e inferior~~ del tracto respiratorio (sinusitis, faringitis y tonsilitis causada por streptococo piogenes, neumonía adquirida en la comunidad, bronquitis y amigdalitis.). Eficaz en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (~~uretritis, cervicitis, e infecciones anogenitales~~) y la gonorrea no complicada. Efectivo contra infecciones de la piel y sus estructuras. ~~Además su tiempo de vida media en suero permite un régimen de dosificación de dos veces al día.~~

Cefpodoxima es generalmente inactiva contra enterococos, estafilococos metilino-resistentes, pseudomonas, enterobacter y bacterias anaeróbicas.

ESPECTRO

Microorganismos que han sido probados por tener susceptibilidad in vitro a Cefpodoxima, han demostrado responder a la terapia con la droga, y microorganismos que in vitro no son susceptibles, no responden a la terapia con Cefpodoxima. Microorganismos que se caracterizan por su susceptibilidad in vitro a Cefpodoxima, y que presentan una respuesta intermedia, son aquellos con MICs que usualmente se aproximan a las concentraciones sanguíneas o tisulares, y la velocidad de respuesta a las infecciones causadas por estos organismos, puede ser más baja que para otros microorganismos sensibles a la droga.

Cefpodoxima es estable en presencias de beta-lactamasas, y por ende muchas bacterias que son resistentes a las penicilinas y a las cefalosporinas, debido a la producción de beta-lactamasas, pueden ser sensibles a la acción de cefpodoxima.

Cefpodoxima ha demostrado actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

Gram-positivos aeróbicos:

Staphylococcus aureus (incluidos los productores de penicilinas; No es activo contra los organismos meticilino resistentes), *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes* (excluyendo a cepas resistentes a penicilinas).

Gram-negativos aeróbicos:

Haemophilus influenzae, *neisseria gonorrhoeae* (incluidos los productores de penicilinas), *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *proteus mirabilis*, *moraxella*.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significancia clínica real se desconoce. Cefpodoxima exhibe una concentración mínima inhibitoria ≤ 2.0 mcg/ml en contra de la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de los siguientes microorganismos. Sin embargo, la seguridad y eficacia del tratamiento con cefpodoxima de las distintas infecciones causadas por estos microorganismos no se ha establecido en estudios adecuados.

Gram-positivos aeróbicos:

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus sp.* (CEFPODOXIMA ES INACTIVO CONTRA ENTEROCOCOS)

Gram-negativos aeróbicos:

Haemophilus parainfluenzae, *klebsiella oxytoca*, *proteus vulgaris*, *Citribacter diversus*, *Providencia rettgeri* (CEFPODOXIMA ES INACTIVO CONTRA LA MAYORIA DE LAS CEPAS DE PSEUDOMONAS Y ENTEROBACTERIAS).

Gram-positivos anaeróbicos:

Peptostreptococcus magnus.

MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, cefpodoxima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a uno o más tipos de las proteínas que unen penicilina (PBP). inhibe el paso final de la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, inhibiendo así la síntesis de la pared celular.

Se cree que los antibióticos beta-lactámicos inhiben la transpeptidasa a través de la acilación de la enzima. Después de la exposición a este tipo de antibióticos, las bacterias inician su propia lisis, mientras que el proceso de formación de la pared celular se encuentra detenido. La cefpodoxima es bactericida, y es muy estable frente a la hidrólisis por beta-lactamasas bacterianas.

Cefpodoxima exhibe un efecto post-antibiótico contra cocos gram-positivos, impidiendo la multiplicación bacteriana en vivo, de por lo menos 2 horas después de que las concentraciones del antibiótico se encuentran por debajo de la MIC.

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción.

Cefpodoxima no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Oralmente se administra como cefpodoxima proxetil, un profármaco con características más lipofílicas que cefpodoxima, lo que facilita su absorción intestinal. La biodisponibilidad oral de cefpodoxima proxetil es de un 41% a un 64%.

Cefpodoxima Proxetil es de-esterificado, por esterasas inespecíficas en la pared intestinal, a cefpodoxima activa. La biodisponibilidad oral de los comprimidos es de aproximadamente del 41% al 50% cuando se administra con el estómago vacío y es del 52% al 64% cuando se administra con alimentos. Se cree que esto se debe a la inhibición de esterasas intraluminal por los alimentos, que permite primero la absorción antes que se realice la esterificación del medicamento. Por esto se recomienda que el comprimido sea administrado con alimentos.

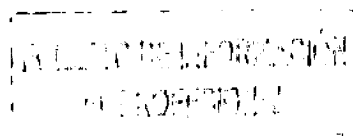
No se han apreciado cambios significativos en la biodisponibilidad de cefpodoxima cuando la suspensión se ha administrado junto con los alimentos.

Distribución

Posee una unión a proteínas plasmáticas entre un 18% y un 33%. El volumen de distribución aparente de Cefpodoxima en adultos sanos con función renal normal, está entre 0,6 a 1,2 L/Kg.

Luego de la administración oral, Cefpodoxima es distribuido en fluido intradérmico (ampollas), fluido intersticial, fluido del oído medio, tejido tonsilar, mucosa sinu maxilar, mucosa bronquial, fluido pleural, tejido pulmonar, fluido epitelial, miometrio, fluido seminal, tejido prostático y bilis. En pacientes que reciben Cefpodoxima en dosis de 200 o 400 mg cada 12 horas por 5 días, las concentraciones máxima en fluido intradérmico (ampollas) fueron de 1,6 a 2,8 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente; las concentraciones en este fluido, 12 horas después de la dosis son en promedio 0,2 o 0,4 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente.

Después de una dosis oral de 100 mg de Cefpodoxima proxetil, la máxima concentración en el tejido tonsilar es de 0,24 $\mu\text{g/mL}$ a las 4 horas, 0,09 $\mu\text{g/mL}$ a las 7 horas e indetectable a las 12 horas después de la administración.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

Después de la administración oral de una dosis de 4 mg/Kg de Cefpodoxima proxetil, a niños de entre 5 meses a 9 años de edad, con otitis media aguda, las concentraciones máximas en el fluido del oído medio son de 0,52 µg/mL.

Luego de la administración de una dosis de Cefpodoxima proxetil 200 mg, las concentraciones máximas en el tejido pulmonar se alcanzan a las 3 horas y son de 0,63 µg/mL promedio. Los peak en este tejido, a las 6 y 12 horas después de la dosis, son de 0,52 y 0,19 µg/mL respectivamente.

No se dispone de información sobre la distribución de Cefpodoxima en fluido cerebro espinal.

Cefpodoxima es distribuido en la leche materna en bajas concentraciones, luego de la administración oral. En 3 mujeres en periodo de lactancia, que recibieron una dosis de 200 mg de Cefpodoxima, se alcanzaron, a las 4 horas post administración, concentraciones 0, 2 - 6% de las concentraciones plasmáticas concurrentes; mientras que las concentraciones a las 6 horas post administración fueron de 0, 9, - 16% de las concentraciones plasmáticas concurrentes de Cefpodoxima.

Excreción

En adultos con función renal normal, la vida media plasmática de Cefpodoxima es de 2 a 3 horas.

Estudios en adultos sanos, usando una suspensión oral de Cefpodoxima radio-marcada, indican que aproximadamente el 53 % de la dosis radio-marcada se elimina por la orina y un 43 % es eliminada por las heces. Estudios en adultos sanos indican que aproximadamente el 29 a 33 % de una dosis de 100 o 400 mg, es eliminada por la orina, como droga inalterada, dentro de las 12 horas posteriores a la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

La absorción de Cefpodoxima se ve algo disminuida y su eliminación se ve inalterada en pacientes con cirrosis. El tiempo de vida media y el clearance renal en pacientes cirróticos son similares a los que poseen los pacientes sanos. No se recomienda el ajuste de dosis en estos pacientes.

Pacientes con alteraciones renales:

Estudios en adultos con función renal deteriorada, indican que la farmacocinética de

cefepodoxima se ve afectada según el grado de deterioro de la función renal.

La eliminación de cefepodoxima se reduce en pacientes con daño renal. En pacientes con daño renal medio (clearance de creatinina de 50 a 80 mL/min), la vida media plasmática de la droga es de 3,5 horas promedio. Sin embargo, aquellos individuos con moderado daño renal (clearance de creatinina de 30 a 49 mL/min), o daño severo (clearance de creatinina de 5 a 29 mL/min), la vida media de la droga aumenta 5,9 y 9,8 horas respectivamente.

Cefepodoxima es susceptible de ser removida por hemodiálisis; aproximadamente el 23 % de una dosis oral simple de la droga es removida por un periodo de 3 horas de diálisis.

Pacientes Geriátricos:

No requieren ajuste de dosis pese a tener la función renal disminuida.

INDICACIONES CLÍNICAS

Cefepodoxima proxetil está indicada para el tratamiento oral de infecciones del tracto respiratorio provocadas por microorganismos susceptibles.

- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida de la comunidad.
- Sinusitis maxilar aguda.
- Otitis media aguda.
- Faringitis y tonsilitis causadas por estreptococo piogenes.

Se indica también en infecciones por microorganismos susceptibles en

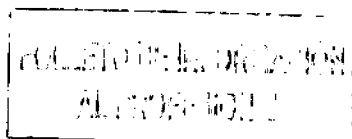
- Gonorrea no complicada.
- Infecciones no complicadas de la piel o estructuras de la piel
- Infecciones no complicadas del tracto urinario

CONTRAINDICACIONES

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas. Contraindicado en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula.

PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS

Antes de iniciar el tratamiento se debe determinar si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas u otras drogas. Si se le va a administrar este medicamento a un paciente hipersensible a las penicilinas, se deberá administrar con



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

precaución, debido al riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad cruzada con los antibióticos beta-lactámicos; este tipo de reacciones se encuentran documentadas y ocurren en más del 10% de los pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas.

Se han reportado casos de diarrea asociados a la presencia de *clostridium difficile* con el uso de agentes antibacterianos, incluyendo cefpodoxima, el grado de gravedad de la diarrea va desde leve hasta una colitis, que puede llegar a ser mortal. Los tratamientos antibacterianos con agentes que alteren la normal flora intestinal pueden conducir a un sobrecrecimiento del *C. Difficil*.

Las toxinas producidas por algunas cepas de *c. difficile* pueden causar un incremento en la morbilidad y mortalidad de la diarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos, llegando a requerir colectomía. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

Si se sospecha o se confirma la presencia de diarrea asociada a *C. difficile*, se debe discontinuar todo tratamiento que no apunte a la eliminación de este patógeno. Se debe tener un adecuado control de los fluidos y electrolitos corporales, suplementos proteínicos y tratamiento antibiótico contra el *C. difficile*.

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal, en este tipo de pacientes la dosis diaria de cefpodoxima deberá reducirse debido a que pueden sufrir un incremento y una prolongación de las concentraciones del antibiótico a dosis normales. Debe administrarse con precaución a pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

Al igual que con otros antibióticos el uso prolongado de cefpodoxima proxetil puede causar sobre-crecimiento de organismos no susceptibles. Si ocurre sobre-crecimiento durante la terapia se deberán tomar las medidas necesarias para tratar el sobrecrecimiento.

Prescribir cefpodoxima proxetil en ausencia de evidencia o una fuerte sospecha de un caso de infección o de indicación profiláctica; es poco probable que proporcione beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar resistencia a este antibiótico.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser advertidos de que CEFIRAX sólo debe ser usado para tratar las infecciones bacterianas. Los pacientes no deben usar este tipo de medicamentos para tratar infecciones virales (por ejemplo el resfrío común). Cuando se prescribe CEFIRAX para tratar una infección bacteriana, a los pacientes se les debe explicar que, es común experimentar alivio durante los primeros días de tratamiento, sin embargo el medicamento debe ser usado exactamente como lo receto el médico. Saltarse dosis o no completar los

días de tratamiento prescritos podría originar una disminución en la efectividad del tratamiento o incrementar la probabilidad de desarrollar resistencia al antibiótico.

La diarrea es un problema común con el uso de antibióticos, problema que se suele solucionar con la discontinuación del tratamiento. A veces después de haber iniciado el tratamiento con los antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y blandas, las que pueden incluir o no calambres estomacales y fiebre, Esta diarrea se puede desarrollar incluso después de dos meses de la última dosis. Si esto ocurre, los pacientes deberán contactar a su médico lo más pronto posible.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, por esto cefpodoxima proxetil sólo debe ser utilizado, durante el embarazo, sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: cefpodoxima se excreta por la leche materna. Debido a los potenciales efectos adversos que puede sufrir el infante, se debe tomar una decisión, si discontinuar el tratamiento con cefpodoxima proxetil o dejar de amamantar.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos informados con Cefpodoxima son similares a los informados para otras cefalosporinas. Cefpodoxima en general es bien tolerada, y la mayoría de los efectos adversos son transitorios y una intensidad leve a moderados, pero en algunos casos han sido lo suficientemente severos para requerir se discontinúe la terapia con la droga en el 2 % de los pacientes.

Los efectos más frecuentemente reportados (> 1%) son diarrea, deposiciones blandas, náuseas y vómitos; dolor de cabeza, infecciones fúngicas vaginales, infecciones vulvovaginales de diversa índole, dolor abdominal, los cuales pueden estar relacionadas a la dosis.

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia <1% son la aparición de urticaria, erupciones de la piel, micosis cutánea, dermatitis, erupción cutánea fúngicas, pérdida de pelo, descamación de la piel y la exacerbación del acné; flatulencia, disminución en la salivación, gastritis, úlceras bucales, desordenes rectales, incremento de la sed, dolor de dientes y alteración del gusto; eosinofilia; astenia, mareos, fatiga, ansiedad, insomnio, somnolencia, temblores, nerviosismo, infarto cerebral, problemas en la concentración,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

confusión, parestesia, vértigo, pesadillas, debilidad, comezón ocular; irregularidad menstrual; tos, epistaxis; fiebre, disminución del apetito, dolor de pecho, dolor de espalda, escalofríos, test microbiológicos anormales, reacción alérgica, anemia, infecciones parasitarias, candidiasis, dolor localizado, mialgia, malestar general; insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones, vasodilatación, hipertensión hipotensión; deshidratación, aumento de peso, edema; rinitis, bronquitis, disnea, efusión pleural, neumonía, sinusitis, tinitus; disuria, alteraciones de la frecuencia urinaria, nocturia, infección genital, proteinuria y dolor vaginal.

Reacciones adversas post comercialización que se han reportado tras la administración de cefpodoxima proxetil son reacciones alérgicas (síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis toxica epidermal, eritema multiforme, shock anafiláctico), colitis pseudo-membranosa, colitis ulcerativa, rectorragia, insuficiencia hepática aguda, infiltrado pulmonar y nefritis.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad.

Estudios de carcinogénesis en animales no han revelado efecto alguno tras la administración de cefpodoxima proxetil. Los estudios de mutagénesis de cefpodoxima proxetil todos dieron negativos. No se reportaron efectos desfavorables sobre la fertilidad y reproducción cuando se administro a animales.

Cambios en los resultados de los test de laboratorio.

Se han reportado incrementos de SGOT, SGPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina y LDH. Puede producirse eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis, ganulocitosis, basofilia, monocitosis, trombocitosis, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia, test de coombs positivo, prolongación del tiempo de protrombina y PTT. Se puede llegar a apreciar hiper o hipoglucemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hiperkalemia, hiponatremia, incrementos del BUN y la creatinina.

La mayoría de estos efectos no poseen significancia clínica.

INTERACCIONES

La absorción de cefpodoxima puede verse disminuida si se administran concomitantemente con productos que contienen aluminio, calcio o magnesio. Los fármacos que aumenten el pH gástrico, como son los antiácidos o los inhibidores de la bomba de protones, pueden reducir las concentraciones máximas de cefpodoxima.

La excreción renal de cefpodoxima puede ser inhibida por probenecid. La administración conjunta de estos dos fármacos se ha traducido en un aumento del 31% en el AUC y un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CEFIRAX POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5mL,
CON SOLVENTE

Gonorrea no complicada	: Dosis única de 200 mg.
Piel y estructuras de la piel	: 400 mg cada 12 horas por 7 a 14 días.
Tracto urinario	: 100 mg cada 12 horas por 7 días.
Sinusitis maxilar aguda	: 200 mg cada 12 horas por 10 días.

Niños de 2 meses a 12 años

Otitis media aguda	: 10 mg / Kg (no más de 400 mg) cada 12 horas por 5 días, o 5 mg/Kg (no más de 200 mg) cada 12 horas por 10 días.
Faringitis y tonsilitis	: 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días
Sinusitis maxilar aguda	: 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días.

Dosis en daño renal y hepática

Pacientes con clearance de creatinina de 30 mL/min o más, pueden recibir las dosis usuales de Cefpodoxima. Pacientes con clearance de creatinina menores de 30 mL/min podrían recibir la dosis usual de Cefpodoxima, pero administrada cada 24 horas. Pacientes sometidos a diálisis pueden recibir la dosis usual, pero administrada 3 veces a la semana posterior a la diálisis.

En pacientes con daño hepático no se requiere ajuste de la dosis.

Fabricado y distribuido por Laboratorios Saval S.A.

Av. Presidente E. Frei Montalva N° 4600, Renca, Santiago, Chile

Bibliografía

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CEFPODOXIMA PROXETIL. Julio 2009
2. Folleto producto Cefpodoxima Proxetil, Publicado por la FDA. Junio 2007.

