

CEFADROXILO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefadroxilo 250mg/5mL Polvo para suspensión

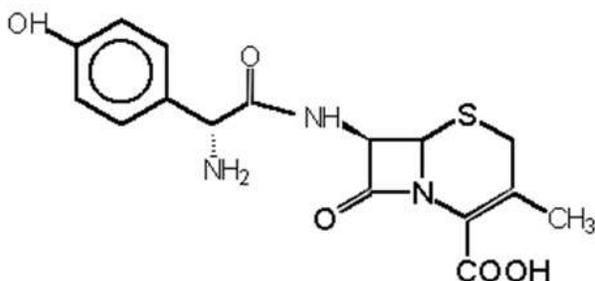
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 mL de suspensión contiene:

Cefadroxilo Monohidrato equivalente a Cefadroxilo base 250 mg.

Excipientes con efecto conocido: 2,11 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.



(6R, 7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetil] amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0] oct-2-ene-2-àcido carboxílico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cefadroxilo 250 mg/5mL Polvo para suspensión se presenta en forma de cápsulas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones producidas por gérmenes sensibles al Cefadroxilo. (Ver sección 5.1), cuando está indicado un tratamiento oral:

- Faringitis estreptocócica y amigdalitis,
- Infecciones del tracto urinario no complicadas,
- Infecciones en la piel sin complicaciones y tejidos blandos.

Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

La dosificación depende de la susceptibilidad de los patógenos, la gravedad de la enfermedad y sobre el estado clínico del paciente (función renal y hepática).

Indicaciones	Adultos y adolescentes > 40 kg con función renal normal	Niños (<40 kg) con función renal normal
Faringitis estreptocócica y amigdalitis	1000 mg una vez al día o dividido dos veces al día por lo menos durante 10 días ⁽²⁾	30 mg / kg / día, una vez al día durante al menos 10 días
Infecciones del tracto urinario no complicadas	1000 mg dos veces al día	30 a 50 mg / kg / día, dividida en dos dosis diarias
Infecciones de la piel sin complicaciones e infecciones de tejidos blandos	1000 mg dos veces al día	30 a 50 mg / kg / día, dividida en dos dosis diarias

Para los adultos y adolescentes > 40 kg con función renal normal que requieren tratamiento con cefadroxilo, cefadroxilo 500 mg cápsulas están disponibles.

Una infección urinaria crónica puede requerir un tratamiento prolongado e intensivo, con continuas pruebas de susceptibilidad y monitorización clínica.

Peso (kg)	Recomendaciones generales de dosificación sobre la base de 30 a 50 mg / kg / día administrado dos veces al día.	Recomendaciones generales de dosificación para la faringitis y la amigdalitis basada en 30 mg / kg / día administrada una vez diariamente
5-6	2,5 a 3,75 mL dos veces al día	3,75 mL una vez al día
7-8	2,5 a 5 mL dos veces al día	5 mL una vez al día
9-10	3,75 a 5 mL dos veces al día	6,25 mL una vez al día
11-12	3,75 a 6,25 mL dos veces al día	7,5 mL una vez al día
13-14	5 a 7,5 mL dos veces al día	8,75 mL una vez al día
15-16	5 a 8,75 mL dos veces al día	10 mL una vez al día
17-18	6,25 a 10 mL dos veces al día	11,25 mL una vez al día
19-20	6,25 a 10 mL dos veces al día	12,5 mL una vez al día
21-22	7,5 a 11,25 mL dos veces al día	13,75 mL una vez al día
23-25	7,5 a 12,5 mL dos veces al día	15 mL una vez al día
26-27	8,75 a 13,75 mL dos veces al día	16,25 mL una vez al día
28-29	8,75 a 15 mL dos veces al día	17,5 mL una vez al día
30-31	10 a 16,25 mL dos veces al día	18,75 mL una vez al día
32-33	10 a 17,5 mL dos veces al día	20 mL una vez al día
34-35	11,25 a 17,5 mL dos veces al día	20 mL una vez al día*
36-37	11,25 a 18,75 mL dos veces al día	20 mL una vez al día*

38-40	12,5 a 20 mL dos veces al día	20 mL una vez al día*
-------	-------------------------------	-----------------------

* La dosis única no debe exceder los 1000 mg.

Dosificación en la insuficiencia renal:

La dosis debe ser ajustada de acuerdo a las tasas de aclaramiento de creatinina para evitar la acumulación de Cefadroxilo. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 50 mL/ min o menos, el siguiente esquema de dosificación se recomienda como directriz para los adultos:

Depuración de creatinina (mL/min/1.73m²)	Creatinina en suero (mg/100mL)	Dosis inicial	Después de la dosis	Intervalo de dosificación
50-25	1.4- 2.5	1000 mg	500mg-1000mg	Cada 12 horas
25-10	2.5- 5.6	1000 mg	500mg-1000mg	Cada 24 horas
10-0	>5.6	1000 mg	500mg-1000mg	Cada 36 horas

Niños (<40 kg) con insuficiencia renal

Cefadroxilo no está indicado en niños que padecen de insuficiencia renal y niños que requieren hemodiálisis.

Dosis para pacientes en hemodiálisis:

La hemodiálisis elimina 63% de los 1000 mg de cefalosporina después de 6 a 8 horas de hemodiálisis. La media de eliminación de cefalosporinas es alrededor de 3 horas durante la diálisis. Los pacientes con hemodiálisis deben recibir una dosis adicional de 500 mg - 1000 mg al final de la hemodiálisis

Dosificación en insuficiencia hepática:

Ningún ajuste de la posología es necesario.

Edad avanzada

Como Cefadroxilo se excreta por vía renal, la dosis debe ser ajustada si es necesario como se describe en insuficiencia renal.

Modo de administración

La biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos.

Cefadroxilo se puede tomar con las comidas o con el estómago vacío. En caso de trastornos gastrointestinales, se puede administrar con alimentos.

Preparación de la suspensión

Agitar el contenido de frasco para aflojar el polvo. Agregar enseguida agua hervida fría poco a poco hasta el nivel indicado en la etiqueta. Agitar nuevamente, si el nivel del líquido baja, completar hasta el volumen anterior agregando más agua.

AGÍTESE BIEN ANTES DE USARSE.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe ser administrado durante 2 a 3 días adicionales después de la regresión de los síntomas clínicos agudos o evidencia de erradicación bacteriana.

En infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* puede ser considerado hasta 10 días de tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas, y carbapenémicos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Puede causar reacciones de hipersensibilidad cruzada con penicilinas.
- Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Consideraciones Generales

Penicilina

Es el primer fármaco de elección para el tratamiento de la *Streptococcus pyogenes* y para la prevención de la fiebre reumática. Los datos disponibles de Cefadroxilo para la terapia de profilaxis no son lo suficientemente sólidos.

La diuresis forzada conduce a una disminución de los niveles sanguíneos de Cefadroxilo.

Reacciones de hipersensibilidad

- Se debe tener una especial precaución en pacientes con antecedentes de alergias graves o asma.
- Cefadroxilo debe utilizarse con especial precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a las penicilinas, u otras cefalosporinas, fármacos beta-lactámicos, ya que se han reportado alergias cruzadas (incidencia del 5-10%).
- El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si se producen reacciones alérgicas (urticaria, exantema, prurito, caída de la presión arterial y el aumento de la frecuencia cardiaca, disturbios respiratorios, colapso, etc.) y las contramedidas adecuadas se deben tomar (simpaticomiméticos, corticosteroides y / o antihistamínicos).

Insuficiencia renal

Es necesario tener precaución en pacientes con insuficiencia renal; La dosis debe ser ajustada de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Historia de trastornos gastrointestinales

Cefadroxilo se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de problemas gastrointestinales, en particular colitis.

El uso prolongado

Durante el uso prolongado, se aconseja realizar controles frecuentes en el hemograma y pruebas de función hepática y renal.

El crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles

Como con otros antibióticos, el uso de Cefadroxilo puede resultar en el crecimiento excesivo de *Candida*. El uso prolongado puede también resultar en el crecimiento excesivo de otros microorganismos susceptibles (por ejemplo, *enterococos* y *Clostridium difficile*), que pueden requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Se ha asociado y/o reportado con casi todos los agentes antibacterianos *Colitis pseudomembranosa*, incluyendo Cefadroxilo y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal.

Este diagnóstico debe considerarse en pacientes con diarrea durante o después de la administración de Cefadroxilo (ver sección 4.8). La interrupción del tratamiento con Cefadroxilo y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile* debe ser considerado. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser dados (véase sección 4.8).

Interferencia con pruebas de diagnóstico

El resultado de la prueba de Coombs puede ser transitoriamente positivo durante o después de tratamiento con Cefadroxilo. Esto también se aplica a las pruebas de Coombs llevadas a cabo en los recién nacidos cuyas madres recibieron tratamiento con cefalosporinas antes del parto.

Una reacción falsa positiva puede ser obtenida en las pruebas de glucosa en orina cuando se utiliza el método de reducción de cobre (solución de Benedict, solución de Fehling). Se recomienda que se utilice el método de glucosa- oxidasa.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 2,11 g de sacarosa por cada 5 mL, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado

- Cefadroxilo no se debe combinar con antibióticos bacteriostáticos (por ejemplo, tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas, cloranfenicol), ya que es posible un efecto antagonista.
- El tratamiento con Cefadroxilo en combinación con antibióticos aminoglucósidos, polimixina B, colistina o altas dosis de diuréticos de asa, deben evitarse ya que tales combinaciones pueden potenciar los efectos nefrotóxicos.

Uso concomitante no recomendado

- Las verificaciones frecuentes de los parámetros de coagulación son necesarios durante el uso prolongado concomitantemente con anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria para evitar complicaciones hemorrágicas.

Precauciones

- La administración concomitante de probenidol puede aumentar las concentraciones sostenidas de Cefadroxilo en el suero y en la bilis.
- Cefadroxilo puede atenuar el efecto de los anticonceptivos orales.
- Cefadroxilo se une a la colestiramina lo que puede conducir a la reducción de la biodisponibilidad de Cefadroxilo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay evidencia de alteración de la fertilidad.

Embarazo

Aunque no hay ninguna evidencia de teratogenicidad, el uso seguro de Cefadroxilo durante el embarazo no ha sido establecido.

Lactancia

Cefadroxilo está presente en bajas concentraciones en la leche materna; se ha reportado alteración de la flora gastrointestinal del lactante resultando en diarrea.

El uso de Cefadroxilo durante el embarazo y en periodo de lactancia deben por lo tanto, ser manejado de forma muy estricta.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cefadroxilo puede causar dolor de cabeza, mareos, nerviosismo, insomnio y fatiga. Por lo tanto, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes

($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en aproximadamente el 6% y el 7% de los pacientes tratados.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Cuadro clínico debido a un crecimiento de microorganismos oportunistas (hongos), tales como micosis vaginal, candidiasis (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Rara	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis.*
	Muy rara	Anemia hemolítica inmunitaria.
Trastornos del sistema inmune	Rara	Enfermedad del suero.
	Muy rara	Reacciones alérgicas inmediatas (shock anafiláctico) (ver sección 4.4).
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara	Dolor de cabeza, insomnio, mareo, nerviosismo.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, glositis (véase sección 4.4).
	Muy rara	Colitis pseudomembranosa (puede variar en gravedad, de leve hasta amenazar la vida) (ver sección 4.4).
Trastornos hepatobiliares	Rara	Colestasis y disfunción hepática idiosincrásica, Elevación de menor importancia de las transaminasas séricas (AST, ALT) y fosfatasa alcalina.
trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, rash, exantema alérgico, urticaria.
	Rara	Edema angioneurótico
	Muy rara	Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme
trastornos del tejido conjuntivo y musculoesquelético	Rara	Artralgia.
Trastornos urinario y renal	Rara	Nefritis intersticial (ver sección 4.4).
Trastornos generales y del sitio de administración	Rara	Fiebre medicamentosa
	Muy rara	Fatiga.
Investigaciones	Muy rara	Pruebas de Coomb positivas directas e indirectas (véase la sección 4.4).

* Raros casos durante el uso prolongado, la cual remiten después de la interrupción de la terapia.

4.9. Sobredosis

No se han reportado casos de Sobredosis con el uso de Cefadroxilo. Sin embargo, en vista de la experiencia adquirida con otras cefalosporinas los siguientes síntomas son posibles:

Náuseas, alucinaciones, hiperreflexia, síntomas extrapiramidales, conciencia nublada, o incluso coma y deterioro de la función renal.

Tratamiento: Se recomienda inducir el vómito o lavado gástrico, si es necesario hacer hemodiálisis. Controlar y monitorear la función renal, si es necesario corregir el balance de agua y electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos beta-lactámicos, de primera generación.

Código ATC: J01DB05

Mecanismo de acción

Cefadroxilo es una cefalosporina para administración oral que inhibe la síntesis bacteriana de la pared celular durante la multiplicación activa. Se une a proteínas fijadoras de enzimas, que se asocian con la membrana celular e intervienen en la síntesis de la pared.

El resultado es la formación de una pared celular defectuosa y osmóticamente inestable.

Resistencia

Cefadroxilo puede ser activo frente a organismos productores de algunos tipos de beta-lactamasas, por ejemplo TEM-1, desde bajas cantidades a moderadas. Sin embargo, se inactiva por beta-lactamasas que pueden hidrolizar eficientemente a las cefalosporinas, como las beta-lactamasas de espectro extendido y cefalosporinasas cromosómicas, como las enzimas de tipo AmpC.

Cefadroxilo no es activo contra bacterias con proteínas vinculantes de la penicilina ya que tienen reducida su afinidad por los medicamentos beta-lactámicos. La resistencia también puede ser mediada por impermeabilidad bacteriana o por medio de bombas de eflujo que promueve la excreción del fármaco. Más de uno de estos cuatro medios de resistencia pueden estar presentes en el mismo organismo.

In vitro, las cefalosporinas de primera generación orales son menos activas que las penicilinas G, y V en los microorganismos Gram-positivos y son menos activos que las aminopenicilinas y *H. influenzae*.

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI establecidos por EUCAST son:

	Punto de corte
--	----------------

Organismo	S ≤(Susceptible)	R> (Resistente)
<i>Enterobacteriaceae</i> (solo para infecciones del tracto urinario no complicadas)	16	16
<i>Staphylococcus spp</i>	Nota 1	Nota 1
<i>Streptococcus de los Grupos A,B,C, y G</i>	Nota 2	Nota 2
Especies conocidas relacionadas.	EI	EI

EI: Experiencia insuficiente con las especies en cuestión, para garantizar el tratamiento con Cefadroxilo.

Nota 1: La susceptibilidad de los *Staphylococcus spp* con las cefalosporinas se infiere de la susceptibilidad a la cefoxitina a excepción de ceftazidima, cefixima y ceftibuteno, los cuales no tienen puntos de corte y no debe ser utilizado para las infecciones estafilocócicas.

Algunos *S. aureus* meticilino resistentes son susceptibles a ceftarolina.

Nota 2: La susceptibilidad beta-lactámica de los estreptococos beta-hemolíticos grupo A, B, C y G infiere de la sensibilidad a la penicilina.

Relación PK/ PD

Para cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante en correlación con la eficacia *in vivo*, es el porcentaje del intervalo de dosificación de la concentración no unida que se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) de cefadroxilo para las especies diana individuales (es decir, % T> CMI).

Susceptibilidad

En determinadas especies la prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo por lo que es deseable obtener información local, sobre todo cuando se trate de infecciones graves. De ser necesario, se debe buscar la asesoría de expertos cuando la prevalencia de la resistencia a nivel local es tal, que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles
<u>Gram positivos aerobios:</u>
<i>Streptococci</i> del grupo B, C y G <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Gram positivos Aerobios:</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) ¹ <i>Staphylococcus epidermidis</i>

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
<u>Gram negativos Aerobios:</u>
<i>Citrobacter diversus</i> ² <i>E. coli</i> ² <i>K. pneumoniae</i> ² <i>K. oxytoca</i> ² <i>P. mirabilis</i> ^{1,2}
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Gram positivos Aerobios:</u>
<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (resistente a la meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilina intermedia y resistente)
<u>Gram negativos Aerobios:</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> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Otras especies</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mykoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i>

¹La eficacia clínica se ha demostrado para cepas sensibles (indicaciones aprobadas).

²Organismos con susceptibilidad intermedia natural.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de Cefadroxilo la absorción es prácticamente completa.

La ingesta simultánea de alimentos no tiene prácticamente ningún efecto sobre la absorción (AUC).

Distribución

Después de dosis orales de 500 mg y 1000 mg, las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente de 16 y 30 g/mL, respectivamente, después de 1-1.3 horas. Entre el 18 y el 20% de Cefadroxilo se une a proteínas plasmáticas. Las cefalosporinas no penetran en el LCR y no debe ser utilizado para el tratamiento de la meningitis (ver sección 4.1)

Biotransformación

Cefadroxilo no se metaboliza.

Eliminación

Cefadroxilo se elimina mucho más lentamente que las cefalosporinas orales comparables (vida media: aproximadamente 1,4 horas a 2,6 h), de modo que los intervalos entre las dosis pueden ser prolongados a 12-24 horas. Aproximadamente el 90% de la Cefadroxilo se elimina en forma inalterada (sin metabolizar) por los riñones en 24 horas. Cefadroxilo puede ser eliminado del organismo a través de hemodiálisis.

Características en los pacientes con aclaramiento reducido de creatinina, una señal de deterioro de la funcional renal

La eliminación se produce con retraso, por lo que el intervalo entre las dosis debe ser prolongado (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, dióxido de silicio coloidal, simeticona emulsión, benzoato de sodio, citrato de sodio dihidrato, color rojo n.º.27 D&C, edetato disódico, esencia de vainilla, goma xanthan, sacarosa cristales.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Recomendaciones: El producto en forma de polvo no necesita refrigeración. Después de preparada la suspensión mantiene su potencia a temperatura ambiente durante 7 días y en refrigeración durante 14 días.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefadroxilo 250 mg/5mL se presenta en frasco por 39,9 g de polvo para reconstituir a 80 mL en vidrio ámbar, con subtapa plástica PVC y frasco por 49,89 g de polvo para reconstituir a 100 mL en vidrio ámbar con subtapa plástica PVC.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Syntofarma S.A. Carrera 20 Nro. 166-76/70 con domicilio en Bogotá. D.C., Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

14 de abril de 2016

10. REFERENCIAS

⁽¹⁾ Electronic Medicines. Agencia Regulatoria de Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1446186794371.pdf> consultada el 21 de junio de 2016.

⁽²⁾ Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Abril del 2016: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>