

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEFPODOXIME VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cefpodoxime..... 100 mg

Sous forme de cefpodoxime proxétil

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : lactose, sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du cefpodoxime.

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections dues aux germes sensibles, et notamment :

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- sinusites aiguës ;
- suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque (notamment alcooliques, tabagiques, sujets de plus de 65 ans...) ;
- exacerbations des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque ;
- pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte

200 mg ou 400 mg par jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours d'un repas, soit :

- 2 x 200 mg par jour, soit 2 comprimés matin et soir dans les :
 - sinusites aiguës ; dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité,
 - suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque,
 - exacerbations des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque,
 - pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque ;
- 2 x 100 mg par jour, soit 1 comprimé matin et soir dans les angines. La durée de traitement des angines est de 5 jours.

Chez le sujet âgé

Lorsque celui-ci présente une fonction rénale normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Chez l'insuffisant rénal

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 40 mL/min, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.

Pour des valeurs inférieures à 40 mL/min, la posologie journalière sera réduite de moitié et limitée à une seule prise quotidienne.

Chez l'insuffisant hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Population pédiatrique

Sans objet.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas d'allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable, l'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
 - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles : une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration,
 - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de bêta-lactamines peuvent être graves et parfois fatales.
- La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudo-membraneuse dont le diagnostic repose sur la coloscopie.
- Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine). Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.
- Affections hématologiques

Comme pour les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, une neutropénie et plus rarement une agranulocytose peuvent se développer pendant le traitement avec cefpodoxime, notamment si le traitement est de longue durée. Dans ce cas, une surveillance hématologique doit être envisagée.

- Eruptions bulleuses

Comme pour les autres céphalosporines, des cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été rapportés. Si une atteinte de la peau et/ou des muqueuses survient, les patients doivent immédiatement contacter leur médecin, et ce, avant de continuer le traitement.

- Surinfection

Comme pour les autres antibiotiques, l'administration de cefpodoxime, notamment si le traitement est de longue durée, peut entraîner une croissance excessive des micro-organismes non sensibles. Des évaluations régulières de l'état du patient sont essentielles. Si une surinfection survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

- Encéphalopathie

Les bêta-lactamines y compris le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la

conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

- Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) de fréquence indéterminée, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec un traitement par cefpodoxime.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par cefpodoxime doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient développe une réaction grave telle que SJS, NET, DRESS ou PEAG associé à l'utilisation de cefpodoxime, le traitement par cefpodoxime ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Précautions d'emploi

- Chez les patients allergiques à d'autres bêta-lactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.2 et 5.2 paragraphe « Sujets à risque »).
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de cefpodoxime proxétil peut entraîner une sélection des germes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- Interactions avec les examens de laboratoire
 - o Une positivité du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines.
 - o Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes à la glucose oxydase.

Excipient

- Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Alimentation

Une étude a montré que quelle que soit la nature du repas, la biodisponibilité du cefpodoxime est augmentée lorsque le produit est administré au cours du repas.

- Modification du pH gastrique

Augmentation du pH gastrique : les anti-H2 (ranitidine) et anti-acides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité.

En revanche, une diminution du pH gastrique (pentagastrine) provoque une augmentation de la biodisponibilité.

Les conséquences cliniques restent à établir.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du cefpodoxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques et animales insuffisantes.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En cas de survenue d'effets indésirables tels que des vertiges ou une encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9), le patient ne doit pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent (? 10 %) ; fréquent (? 1 % et < 10 %) ; peu fréquent (? 0,1 % et < 1 %) ; rare (? 0,01 % et < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données

disponibles).

- Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : neutropénie.

Rare : thrombocytose, leucopénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : acouphènes.

- Affections gastro-intestinales

Très fréquent : douleurs abdominales, diarrhée.

Fréquent : nausées, vomissements.

Peu fréquent : entérocolite.

Fréquence indéterminée : hématochézie, colite pseudomembraneuse, colite à Clostridioïdes difficile.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : malaise, asthénie.

- Affections hépatobiliaires

Fréquent : élévation des ASAT (aspartate aminotransférase), élévation des ALAT (alanine aminotransférase), élévation des phosphatases alcalines.

Fréquence indéterminée : élévation de la bilirubine sanguine, atteinte hépatique, atteinte hépatique cholestatique.

- Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions anaphylactiques, bronchospasme.

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, ?dème de Quincke.

- Infections et infestations

Fréquence indéterminée : surinfection.

- Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : vertiges.

Fréquence indéterminée : paresthésie, convulsions.

Les bêta-lactamines y compris le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la

conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : rash, prurit, urticaire.

Fréquence indéterminée : purpura, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

- Affections du rein et des voies urinaires :

Rare : faible augmentation de l'urée sanguin et de la créatininémie

Fréquence indéterminée : des atteintes de la fonction rénale ont été rapportées avec des antibiotiques appartenant à la même classe thérapeutique que le cefpodoxime, notamment lorsqu'ils sont associés à des aminoglycosides et/ou des diurétiques puissants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les bêta-lactamines y compris le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Code ATC : J01DD13.

(Céphalosporines de 3^{ème} génération)

Le cefpodoxime proxétil est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime.

Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétil est absorbé en milieu intestinal et rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en cefpodoxime, antibiotique bactéricide.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du cefpodoxime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le cefpodoxime est stable vis à vis de nombreuses bêta-lactamases

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la cefpodoxime et sont énumérés ci-dessous:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium diphtheriae	
Streptococcus	
Streptococcus pneumoniae	20 - 60 %
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Citrobacter koseri	
Escherichia coli	
Haemophilus influenzae	
Klebsiella	0 - 30 %
Neisseria gonorrhoeae	
Pasteurella	
Proteus mirabilis	
Proteus vulgaris	29 - 38 %
Providencia	
Anaérobies	
Fusobacterium	10 - 20 %
Prevotella	30 - 70 %
Propionibacterium acnes	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u>	

(in vitro de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif Staphylococcus méti-S	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Entérocoques	
Listeria monocytogenes	
Staphylococcus méti-R *	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter	
Citrobacter freundii	
Enterobacter	
Morganella morganii	
Pseudomonas	
Serratia	
Anaérobies	
Bacteroides fragilis	
Clostridioïdes	
Peptostreptococcus	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du cefpodoxime proxétel administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé correspondant à 100 mg de cefpodoxime, est de 40 à 50 %.

Celle-ci est augmentée par la prise d'aliments de sorte qu'il est recommandé que le produit soit administré au cours des repas.

Distribution

- Concentrations plasmatiques :

- o Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (C_{max}) sont de 1 mg/L à 1,2 mg/L. Après administration d'une dose de 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de 2,2 à 2,5 mg/L. Dans les deux cas (100 ou 200 mg), elles sont atteintes (T_{max}) en 2 à 3 heures.

Les concentrations résiduelles à 12 heures sont respectivement de 0,08 mg/L et de 0,18 mg/L après administration de 100 mg et de 200 mg.

o Après administration pendant 14,5 jours de 100 à 200 mg, 2 fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du cefpodoxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.

- Le volume de distribution du cefpodoxime est de 30-35 L chez le sujet sain jeune (= 0,43 L/kg).
- Fixation aux protéines plasmatiques

Le taux de fixation du cefpodoxime est de l'ordre de 40 % et se fait principalement sur l'albumine. Cette fixation est de type non saturable.

- Diffusion humorale et tissulaire

o Le cefpodoxime a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, le liquide pleural, les amygdales et le liquide interstitiel.

o 4 à 7 heures après une prise unique de 100 mg, les concentrations amygdaliennes sont de 0,24 à 0,1 microgramme/g (20 à 25 % des concentrations plasmatiques).

o Après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le liquide interstitiel sont de 1,5 à 2,0 mg/L (80 % des concentrations plasmatiques).

o 3 à 12 heures après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le poumon sont de 0,6 à 0,2 microgramme/g ; dans la plèvre, elles sont de 0,6 à 0,8 mg/L.

o Dans la muqueuse bronchique, entre 1 et 4 heures après administration de 200 mg, les concentrations de cefpodoxime sont aux alentours de 1 microgramme/g (40 à 45 % des concentrations plasmatiques).

o Les concentrations mesurées sont supérieures aux CMI des micro-organismes sensibles.

Biotransformation

- Après absorption, le métabolite principal est le cefpodoxime, résultant de l'hydrolyse du cefpodoxime proxétel.
- Le cefpodoxime est très peu métabolisé.

Élimination

- Après absorption du cefpodoxime proxétel, 80 % du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangé dans les urines.
- La demi-vie d'élimination du cefpodoxime est en moyenne de 2,4 heures.

Sujets à risque

- Les paramètres pharmacocinétiques du cefpodoxime sont très légèrement modifiés chez le sujet âgé à fonction rénale normale.

Toutefois, la faible augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie d'élimination, ne justifie aucune réduction de posologie dans ce type de population, sauf chez les sujets dont la clairance rénale est inférieure à 40 mL/min.

- En cas d'insuffisance rénale, correspondant à une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations plasmatiques maximales conduit à réduire la dose de moitié en l'administrant en une seule prise quotidienne.
- En cas d'insuffisance hépatique, les faibles modifications cinétiques observées ne justifient pas une adaptation spécifique de la posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carmellose calcique, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, crospovidone.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été relevée lors des essais cliniques.

6.3. Durée de conservation

Conditionnement sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium) : 3 ans.

Conditionnement sous film thermosoudé (PVC/PVDC/Aluminium) : 2 ans.

Conditionnement sous plaquettes thermoformées : (Aluminium/Aluminium) : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les comprimés sous films thermosoudés (Aluminium/Aluminium)

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les comprimés sous films thermosoudés (PVC/PVDC/Aluminium)

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans le conditionnement d'origine.

Pour les comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium)

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 50 ou 100 comprimés sous films thermosoudés (Aluminium/Aluminium).

10, 50 ou 100 comprimés sous films thermosoudés (PVC/PVDC/Aluminium).

10, 50 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 379 545 4 9 : 10 comprimés sous films thermosoudés (Aluminium/Aluminium).
- 34009 570 789 1 1 : 50 comprimés sous films thermosoudés (Aluminium/Aluminium).
- 34009 570 792 2 2 : 100 comprimés sous films thermosoudés (Aluminium/Aluminium).
- 34009 346 281 8 4 : 10 comprimés sous films thermosoudés (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 576 656 3 0 : 50 comprimés sous films thermosoudés (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 576 658 6 9 : 100 comprimés sous films thermosoudés (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 399 321 4 9 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 576 504 9 0 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 576 505 5 1 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.