

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CEDAX ® 400 mg capsules
ЦЕДАКС 400 mg капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активна субстанция: Cefitibuten.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули – всяка капсула съдържа 400 mg Cefitibuten.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

CEDAX е показан за лечението на следните инфекции, предизвикани от щамове микроорганизми, чувствителни към Cefitibuten:

Инфекции на горните дихателни пътища, включващи следните специфични инфекции: фарингит, тонзилит и скарлатина при възрастни и/или деца; остър синусит при възрастни и otitis media при деца.

Инфекции на долните дихателни пътища: при възрастни пациенти с остър бронхит, остри обостряния на хроничен бронхит, и пневмония при пациенти, подходящи за орална терапия, т.е. пациенти с първични контактни инфекции.

Инфекции на пикочните пътища: при възрастни и деца с усложнени и неусложнени инфекции на пикочните пътища.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Както и при другите антибиотици за орален прием продължителността на лечението е в рамките на 5 до 10 дни. При лечението на инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes*, терапевтичната доза CEDAX трябва да се прилага най-малко 10 дни.

При възрастни: Препоръчаната доза CEDAX е 400 mg дневно. При лечението на следните инфекции 400 mg CEDAX се приемат веднъж дневно: остър бактериален синусит, остър бронхит, остри обостряния на хроничен бронхит, усложнени и неусложнени инфекции на пикочните пътища.

При лечението на пневмония при пациенти, подходящи за орална терапия, препоръчаната доза CEDAX е 200 mg на всеки 12 часа

Възрастни пациенти с увредена бъбречна функция: Фармакокинетиката на Cedax капсули не се повлиява значимо при тези пациенти. Поради това не се изисква адаптиране на дозата освен ако стойностите на креатининовия клирънс не са по-ниски от 50 ml/min. Указания за адаптиране на дозата в тези случаи са дадени в следната таблица:

Таблица: Адаптиране на дозата на CEDAX при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция.

Креатининов клирънс ml/min	≥ 50	30-49	5-29
CEDAX доза за 24 часа	400 mg	200 mg	100 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9037/29.05.04	
056/11-05-04	<i>[Signature]</i>

Ако се предпочита промяна в честотата на приема, еднократна доза от 400 mg CEDAX може да се приема на всеки 48 часа (на всеки два дни) при пациенти с креатинов клирънс между 30 и 49 ml/min на всеки 96 часа (на всеки 4 дни) при пациенти с креатинов клирънс между 5 и 29 ml/min.

При пациенти на хемодиализа 2 или 3 пъти седмично, еднократна доза от 400 mg CEDAX може да се прилага в края на всяка хемодиализа.

Пациенти в старческа възраст: При тези пациенти може да се прилага препоръчителната доза за възрастни.

Деца: Препоръчаната доза за деца е 9 mg/kg/дневно (максимално 400 mg дневно). Деца с тегло над 45 kg или деца над 10 год. възраст могат да приемат препоръчаната за възрастни доза.

В тази доза препаратът се прилага еднократно дневно за лечение на следните индикации: фарингит със или без тонзилит, остро възпаление на средното ухо със или без течение от ухото, както и на усложнени или неусложнени инфекции на пикочните пътища.

Cedax капсули могат да се приемат независимо от времето на хранене.

4.3 Противопоказания

Приемът на CEDAX капсули е противопоказан при пациенти с установена алергия към цефалоспорини или към някоя от съставките на Cedax.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При пациенти с изразена бъбречна недостатъчност или пациенти на хемодиализа, дозата на прилагания Cedax капсули може да се нуждае от адаптиране.

Cedax лесно се диализира. Пациентите на диализа трябва да се наблюдават внимателно и приема на терапевтичната доза по възможност да се осъществява непосредствено след приключване на диализата.

Cedax трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с минала анамнеза за усложнени гастро-интестинални заболявания, особено хроничен колит.

Антибиотиците от групата на цефалоспорините трябва да се прилагат с изключително внимание при пациенти с установена или суспектна алергия към пеницилини.

Приблизително 5% от пациентите с установена алергия към пеницилини проявяват кръстосана чувствителност към цефалоспориновите антибиотици. Сериозни остри реакции на свръхчувствителност (анафилаксия) са докладвани при пациенти, приемали едновременно пеницилини и цефалоспорини, за които е била известна минала проява на кръстосана свръх-чувствителност с анафилаксия. Ако възникне алергична реакция към Cedax прилагането му трябва да се преустанови и да се приложи необходимата терапия. Сериозните анафилактични реакции изискват съответното спешно лечение според клиничните индикации.

По време на лечение с широко-спектърни антибиотици като Cedax може да настъпи промяна в чревната флора, която се проявява като антибиотик-асоциирана диария, включително и като псевдомембранозен колит, причинен от токсина на *Clostridium difficile*. Оплакванията на пациентите могат да включват от умерена или сериозна до животозастрашаваща диария, с или без дехидратация, както по време така и след лечението със съответния антибиотик. Важно е да се вземе под внимание и тази

диагноза при всеки пациент с персистираща диария по време на прием на който и да е широко-спектърен антибиотик като Cedax.

Употреба при деца: Безопасността и ефективността на Cedax не са установени за деца под 6 месеца.

4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Проведени са проучвания за взаимодействието на Cedax със следните медикаменти: висока доза от aluminium-magnesium hydroxide antacid, ранитидин, и еднократна венозна доза на теофилин. Не бе наблюдавано сигнификантно лекарствено взаимодействие. Не е известен ефекта на Cedax върху плазмените нива или фармакокинетиката на теофилин, приложен перорално. Не са били докладвани други сигнификантни лекарствени взаимодействия. При прилагане на Cedax не са били наблюдавани лекарствени взаимодействия с известните химически или лабораторни тестове. По време на употреба на цефалоспорини се съобщава за фалшиво-положителен тест на Coombs. Резултатите от проведените проучвания върху червени кръвни клетки от здрави индивиди с цел да се установи способността на Cedax да предизвиква *in vitro* директна реакция на Coombs показаха липса на подобна реакция дори при концентрация от 40mcg/ml. Едновременния прием на храна не повлиява ефективността на Cedax капсули.

4.6 Бременност и кърмене

Няма съответни контролирани проучвания с CEDAX при жени по време на бременност и раждане. Тъй като резултатите от проучванията с животни не винаги са показателни за хората, назначаването на CEDAX по време на бременност би трябвало да бъде съобразено с очакваната полза и потенциалния риск за майката и плода.

CEDAX не се установява в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не влияе.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на клинични проучвания, включващи 3 000 пациенти, се установява че лечението с CEDAX е безопасно и се понася добре, като по-голямата част от наблюдаваните нежелани реакции са били слаби, бързо преминаващи и с ниска или много ниска честота. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са стомашно-чревни, включващи гадене ($\leq 3\%$) и диария (3%), както и главоболие (2%).

Рядко възникващи нежелани реакции са диспесия, гастрит, повръщане, болки в корема, световъртеж и оплаквания подобни на тези при серумна болест. Много рядко се съобщава за установяване на *Clostridium difficile*, във връзка с умерена до тежка диария. Много рядко се съобщава за възникване на конвулсии (*Докладвани са при един пациент в старческа възраст с ХОББ, приемащ множество медикаменти, включително теофилин, който развива интермитентни конвулсии 5 дни след започване на лечение с Cedax*) без убедителни доказателства, че са свързани с терапията с Cedax.

Повечето нежелани реакции изчезват при прилагане на съответното симптоматично лечение или след преустановяване на приема на Cedax.

Изключително рядко са били докладвани отклонения в клинични лабораторни показатели, включващи понижен хемоглобин, левкопения, еозинофилия и

тромбоцитоза. Рядко са съобщава и за преходни покачвания на AST (SGOT), ALT (SGPT) и LDH. В отделни случаи се е приело възможната връзка на тези отклонения с приема на Cedax.

Като допълнение към страничните ефекти, установени при лечение със CEDAX, са били установени следните нежелани ефекти и промени в лабораторните тестове при прилагане на антибиотици от групата на цефалоспориновите антибиотици:

Нежелани реакции: Алергични реакции, включително и анафилаксия, синдром на Steven-Johnson, erythema multiforme, токсична епидермална некролиза, тежка диария, предизвикан от антибиотици колит, суперинфекция, нарушения в бъбречната и чернодробната функция, токсична нефропатия, апластична анемия, хемолитична анемия и хеморагия.

Отклонения в лабораторните тестове: повишен билирубин, положителен директен тест на Coombs, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, неутропения и агранулоцитоза.

4.9 Предозиране

След случайно предозиране на Cedax не се наблюдават прояви на интоксикация. Не съществува специфичен антидот, може да се приложи стомашен лаваж. Очистването на значителни количества Cedax от кръвообращението може ад стане с хемодиализа. Не е доказана ефективността на перитонеалната диализа.

При здрави възрастни доброволци, получили еднократна доза по-голяма от 2 g CEDAX, не са били наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции, а всички клинични и лабораторни тестове са били в границите на нормата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Описание: Ceftibuten dihydrate е полусинтетичен антибиотик от групата на трето поколение цефалоспоринони за перорално приложение. Неговата химична формула е : (+)-(6R, 7R)-7-[(z)-2-(2-amino-4-thiazoly)-4-carboxycrotonamido]-8-охо-5-thial-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, dihydrate. Молекулярно тегло = 446.43.

Микробиология: Както повечето бета-лактамни антибиотици, бактерицидната активност на ceftibuten е резултат от инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена. Поради химичната си структура, ceftibuten е високо-устойчив спрямо бета-лактамаза. Много микроорганизми, продуциращи бета-лактамаза, които са резистентни към пеницилини или други цефалоспоринони могат да се инхибират от ceftibuten.

Ceftibuten в високо-устойчив спрямо плазмидно-медиирани пеницилази и цефалоспоринонази, но не и спрямо цефалоспоринонази, които са хромозмно-медиирани в микроорганизми като Citrobacter, Enterobacter и Bacteroides. Както и другите бета-лактамни агенти, ceftibuten не трябва да се прилага срещу щамове, резистентни на бета-лактами поради общи механизми като пермеабилитет или пеницилин-свързващи протеини (PBP) като например пеницилин-резистентен S. pneumoniae. Ceftibuten се свързва преференциално към PBP-3 на E. Coli, в резултат на което се формират филаментозни форми при $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от минималната инхибираща концентрация (MIC) и настъпва лизиране при двойно по-голяма концентрация от MIC. Минималната бактерицидна концентрация (MBC) за ампицилин-чувствителни и –резистентни E. coli е почти равна на MIC.

In vitro и при клинични инфекции Ceftibuten проявява активност спрямо повечето щамове на следните микроорганизми:

Грам-позитивни микроорганизми: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (изкл. Пеницилин-резистентните щамове);

Грам-отрицателни микроорганизми: *Haemophilus parainfluenzae* (бета-лактамаза полижителни и отрицателни); *Moraxella (Brandmella) catarrhalis* (повечето от които са бета-лактамаза положителни); *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp. (вкл. *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*); индол-позитивен *Proteus* (вкл. *P. vulgaris*) както и други видове *Proteaceae*, т.е. *Providencia*: *P. mirabilis*; *Enterobacter* spp (вкл. *E. cloacae* и *E. aerogenes*); *Salmonella* spp; *Shigella* spp.

In vivo Ceftibuten проявява активност спрямо повечето щамове на следните микроорганизми.; макар че клиничната ефективност не е установена:

Грам-положителни микроорганизми: стрептококи от група С и група G.

Грам-отрицателни микроорганизми: *Brucella*, *Neisseria*, *Aeromonas hydrophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* и щамове на *Citrobacter*, *Morganella* и *Serratia*, при които не се наблюдава свръхпродукция на хромозомални цефалоспориноми.

Ceftibuten не проявява активност към стафилококи, ентерококи, *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* и *Pseudomonas* spp. Ceftibuten проявява слаба активност към спрямо повечето анаеробни микроорганизми, включително и повечето видове на *Bacteroides*. In vitro и in vivo Ceftibuten-trans е микробиологично неактивен спрямо същите тези щамове.

Тестове за чувствителност: техника на дифузиране: Лабораторните резултати от тестването на единичен диск, съдържащ 30 mcg Ceftibuten трябва да се интерпретират спрямо следните критерии: диаметър на зоната ≥ 21 mm показва чувствителност (S); 18-20 mm показва умерена чувствителност (MS); ≤ 17 mm показва резистентност (R). За *Haemophilus* зона > 28 mm показва чувствителност. Пневмококови изолати с оксацилинова зона с размер > 20 mm показват чувствителност към пеницилин и може да се считат като индикатор за чувствителност и към Ceftibuten.

Стандартните процедури изискват употребата на лабораторни контролни микроорганизми. Диск от 30 mcg трябва да даде зона с диаметър 29-35 mm за *E. coli* ATCC25922 и 29-35 mm за *H. influenzae* ATCC 49247.

При всички in vitro тестове на изолати трябва да се използва диск с 30mcg Ceftibuten. Клас-дискът (цефалотин) за тестване чувствителност към клас цефалоспориноми не е подходящ поради спектрови различия с Ceftibuten.

Техника на разреждане: Микроорганизмите могат да се считат чувствителни към ceftibuten ако стойността на MIC за ceftibuten е ≤ 8 mcg/ml и за резистентни ако MIC е ≥ 32 mcg/ml. Микроорганизми с MIC от 16 mcg/ml се считат за умерено чувствителни.

Както и при стандартните методи за дифузия, процесите на разреждане изискват употребата на контролни лабораторни микроорганизми. Стандартен прах от Ceftibuten трябва да покаже стойности на MIC в рамките на 0.125 – 0.5 mcg/ml за *E. coli* ATCC 25922, ≥ 32 mcg/ml за *S. aureus* ATCC 29213 и 0.25 – 1.0 mcg/ml за *H. influenzae* ATCC 49247.

5.2 Фармакокинетични особености.

Приложен перорално, Ceftibuten почти напълно ($\geq 90\%$) се абсорбира, установено на базата на уринарни тестове. При едно проучване, средните стойности на пиковата плазмена концентрация след перорално приложение на еднократна доза на Ceftibuten капсула 200 mg бяха приблизително 10 mcg/ml; за еднократна доза от 400 mg капсула, средната пикова плазмена концентрация бе приблизително 17 mcg/ml. Пиковите плазмени концентрации настъпват 2 или съответно 3 часа след перорално приложение на еднократна доза от 200mg или 400 mg капсули. Ceftibuten се свързва в лека степен (62% до 64%) с плазмените протеини и не се метаболизира. Главното производно съединение на ceftibuten, циркулиращо в плазмата – ceftibuten-trans, изглежда се формира посредством директна конверсия на ceftibuten (cis – форма). В общия случай, концентрацията на ceftibuten – trans в плазмата или урината е приблизително 10% или по-малко от концентрацията на ceftibuten.

Бионаличността на Ceftibuten е дозо-зависима в рамките на показаната терапевтична дозова граница (≤ 400 г).

При доброволци на млада възраст, плазмените концентрации на ceftibuten достигат стабилни нива при петата доза от b.i.d. дозов режим. При многократно дозиране не настъпва значимо акумулиране на медикамента.

Плазмения период на полу-елиминиране на ceftibuten варира от 2 до 4 часа, със средна стойност от 2.5 часа, независимо от дозата или дозовия режим.

Проучванията показват че, ceftibuten лесно прониква в телесните течности и тъкани. В течност, взета от везикула, концентрацията на ceftibuten е същата или по-висока от тази в плазмата, оценена на базата на данни за областите под кривата концентрация-време (AUC). Ceftibuten прониква в течността в средното ухо на деца с остро възпаление на средното ухо, където достига концентрация приблизително равна или по-висока от тази в плазмата. Концентрацията на ceftibuten в белите дробове е приблизително 40% от плазмената му концентрация. Концентрацията на ceftibuten в назалния секрет, в трахеалния секрет, в бронхиалния секрет, в течността от бронхо-алвеоларен лаваж и в клетките от бифуркацията, представлява съответно 46%, 20%, 24%, 6% и 81% от плазмената концентрация.

Въпреки, че при проучване сред хоспитализирани пациенти в педиатрията се установи зависимост между възрастта и повишената бионаличност на ceftibuten във възрастовата група от 6 месеца до 17 години, подобна зависимост не бе доказана при доброволци в тази възраст. При доброволци в старческа възраст, концентрацията на ceftibuten достигна равновесие след приема на 5 b.i.d. дози. Средните стойности за AUC в тази група бяха само малко по-високи от стойностите на AUC при млади хора. При многократно дозиране сред пациенти в старческа възраст, се наблюдава много слабо акумулиране.

Фармакокинетиката на ceftibuten не се променя значително при наличие на хроничен активен хепатит, чернодробна цироза, алкохолна чернодробна болест или други чернодробни нарушения асоциирани с хепатоцелуларна некроза.

Плазменият полу-живот и AUC на ceftibuten се повишават с повишаване остротата на бъбречната недостатъчност. При физиологично анефрични пациенти (клирънс на креатинина под 5 ml/min) периода на полу-живот и AUC бяха 7 до 8 пъти по-високи от тези при здрави пациенти. Еднократна диализна процедура отстрани приблизително 65% от ceftibuten в плазмата.

След еднократно перорално приложение от 200mg при кърмачки, ceftibuten не се установява в кърмата.

Пероралното приложение на 400mg **Cedax** капсули паралелно с високо-калорична (800 калории) и богата на мазнини храна леко намалява скоростта, но не и обема на абсорбцията на ceftibuten. От друга страна, резултатите от проучвания върху суспензията показваха, че след прием на високо-калорична и богата на масти храна се повлияват както скоростта така и обема на абсорбцията на ceftibuten.

5.3. Клинични данни за безопасността

Ефектите при прилагане на еднократна доза ceftibuten перорално при млади и възрастни лабораторни мишки и плъхове. LD₅₀ е била $\geq 5000\text{mg/kg}$ и за двата вида; при едно проучване върху експериментални мишки LD₅₀ е била $> 10\ 000\text{mg/kg}$ (не са били докладвани смъртни случаи).

Проучвания върху еднократна и повторна доза на ceftibuten са проведени сред експериментални плъхове и кучета. При перорално приложение за 6 месеца, минималната токсичност сред плъхове е наблюдавана при доза $\leq 1000\text{mg/kg/ден}$, а при кучетата при доза $\leq 600\text{mg/kg/ден}$.

Ceftibuten не показва наличие на мутагенен потенциал по време на проведените проучвания за генетична токсичност, включващи теста на Ame Plate и IMF тест на Nouti върху бактерии, както и in vivo и in vitro тестове за хромозомни аберации в клетки от млекопитаещи.

Приложен перорално в доза от 2000mg/kg/ден (222 пъти по-висока от дневната терапевтична доза за възрастни) не оказва ефект върху плодовитостта и възпроизводството сред плъхове. Репродуктивността сред F₀ и F₁ поколения бе нормална. Поведението по време на раждане и кърмене останаха нормални.

Проучванията за тератогенност не установиха данни за наличие на фетални малформации, причинени от приема на ceftibuten, при плъхове и зайци, при които препарат е прилаган перорално в дози респективно от 4000mg/kg/ден и от 40mg/kg/ден .

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества:

Капсули: микрокристална целулоза, sodium starch glycolate и magnesium stearate.

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4 Специални условия за съхранение:

Да се съхранява при температура от 2 до 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистер с 5 капсули.

6.6 Инструкции за употреба:

Капсулите трябва да се приемат с малко течност.

6.7. Име и адрес на производителя

SIFI S.p.A., Catania, Italy

6.8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Shering-Plough Central East AG,
Topferstrasse 5,
6004 Lucerne,
Switzerland

6.9 Последна редакция на текста

2003