

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cedax 400 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 400 mg ceftibutena v obliki 432,3 mg ceftibuten dihidrata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula je blede rumene barve z vtisnjnim imenom zdravila Cedax na pokrovčku kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cedax je namenjeno zdravljenju okužb, ki so jih povzročili zanj občutljivi patogeni mikroorganizmi. Zdravilo Cedax je indicirano za zdravljenje:

- okužb zgornjih dihal: faringitisa, tonzilitisa, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa,
- okužb spodnjih dihal: akutnega bronhitisa, akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa in doma pridobljene pljučnice,
- okužbe sečil: akutnega in kroničnega pielitisa, cistopielitisa, cistitisa, uretritisa,
- kot zdravilo druge izbire pri akutnem gonokoknem uretritisu brez zapletov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli:

Okužbe spodnjih dihal: bronhitis 400 mg enkrat/dan.

Okužbe zgornjih dihal: 400 mg enkrat/dan.

Okužbe sečil: 400 mg enkrat/dan.

Pediatrična populacija:

Otroci, ki tehtajo več kot 45 kg oziroma so stari več kot 10 let, lahko prejmejo eno 400 mg kapsulo na dan.

Varnost in učinkovitost zdravila Cedax pri otrocih, pod 6 mesecev starosti, nista določeni.

Zdravilo Cedax je kontraindicirano pri otrocih mlajših od 3 mesecev (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Ceftibutena ne smejo jemati bolniki, ki imajo znane resne ali akutne preobčutljivostne reakcije (anafilaksija) na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike.

Izkušnje pri otrocih mlajših od treh mesecev so nezadostne, da bi dokazali varnost ceftibutena za to skupino bolnikov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z izrazito ledvično insuficienco in tistih, ki so na dializi bo verjetno potrebno prilagoditi odmere cefitibutena. Cefitibuten se zlahka izloča iz telesa z dializo. Bolnike, ki so na dializi je potrebno pozorno nadzorovati. Ti bolniki naj vzamejo cefitibuten takoj po dializi.

Cefitibuten morate previdno predpisovati posameznikom, ki so v preteklosti imeli zapletene gastrointestinalne bolezni, zlasti kronični kolitis.

Cefalosporinske antibiotike morate previdno dajati bolnikom, ki imajo znano ali domnevno alergijo na peniciline. Približno 5% bolnikov, ki imajo alergijo na peniciline dobijo navzkrižno reakcijo na cefalosporinske antibiotike. Pri posameznikih, ki so prejeli peniciline in cefalosporine so poročali o resnih akutnih preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksija), prišlo je tudi do pojavljanja navzkrižne reakcije z anafilaksijo. Če se pojavi alergična reakcija na cefitibuten, ga prenehajte uporabljati in uvedite ustrezno terapijo. Pri resni anafilaktični reakciji je potrebno uvesti primerno urgentno zdravljenje v skladu s kliničnimi indikacijami. Posebna previdnost pri uporabi cefitibutena je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo kakršnekoli alergične reakcije (npr. seneni nahod, bronhialna astma), kajti ti bolniki imajo povečano tveganje za resne preobčutljivostne reakcije.

Med zdravljenjem s širokospektralnimi antibiotiki, kakršen je cefitibuten, lahko sprememba črevesne flore povzroči pojav antibiotične driske, vključno s psevdomembranoznim kolitisom zaradi toksina *Clostridium difficile*. Pri bolnikih se lahko pojavi zmerna do huda ali celo smrtno nevarna driska z ali brez dehidracije, bodisi med zdravljenjem z antibiotikom ali po njem. Pomembno je, da zdravnik upošteva to diagnozo pri vsakem bolniku, ki dobi trdovratno drisko med jemanjem ali do 2 meseca po jemanju cefitibutena ali kateregakoli drugega širokospektralnega antibiotika.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Cedax pojavijo napadi ali alergični šok je potrebno zdravljenje takoj prekiniti in takoj začeti s primerno terapijo.

Cefalosporini, vključno s cefitibutenom, lahko redko povzročijo zmanjšanje aktivnosti protrombina, kar vodi do podaljšanja protrombinskega časa, še posebno pri bolnikih, ki so bili predhodno stabilizirani s peroralno antikoagulantno terapijo. Potrebno je spremljati protrombinski čas ali internacionalno normalizirano razmerje (INR- International Normalized Ratio). Če je potrebno, morajo ti bolniki prejeti vitamin K.

Cefitibuten kapsule lahko vzamete neodvisno od hrane.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij (glejte tudi poglavje 4.4)

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Spremljali so študije medsebojnega delovanja cefitibutena z naslednjimi zdravili: aluminijevim-magnezijevim hidroksidom v visokih odmerkih (antacid), ranitidinom, enkratno intravensko injekcijo teofilina. Ni prišlo do nobenih pomembnih interakcij s temi zdravili. Učinek cefitibutena na plazemsko koncentracijo ali farmakokinetiko peroralno apliciranega teofilina ni znan.

Cefalosporini, vključno s cefitibutenom, lahko redko vplivajo na aktivnost protrombina, kar vodi do podaljšanja protrombinskega časa, še posebno pri bolnikih, ki so bili pred tem stabilizirani na peroralni antikoagulantni terapiji. Pri rizičnih bolnikih je treba spremljati protrombinski čas in jim dati eksogeni vitamin K v skladu z indikacijami.

Vpliv na laboratorijske teste

Pri uporabi cefitibutena niso zabeležili nobenih znanih kemičnih interakcij ali interakcij z laboratorijskimi testi. Pri uporabi drugih cefalosporinov pa so poročali o lažnem pozitivnem direktnem Coombsovem testu. Pri testu so uporabili eritrocite zdravih prostovoljcev zato, da so ovrednotili

sposobnost ceftibutena, da sproži *in vitro* reakcije pri direktnem Coombsovem testu. Rezultati niso bili pozitivni tudi pri koncentracijah do 40 µg/ml.

Drugi pomembni podatki o varnosti

Ni razpoložljivih podatkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni ustreznih in nadzorovanih študij pri nosečnicah ali med porodom. Ker iz študij razmnoževanja pri živalih ne moremo vedno napovedati učinkov pri človeku, je potrebno v teh kliničnih razmerah pretehtati uporabo ceftibutena, glede na možna tveganja in koristi tako za mater kot za plod.

Ceftibuten se izloča v mleko doječih mater, zato lahko pri dojenih dojenčkih pride do sprememb v črevesni flori z drisko in kolonizacijo s kvasovkami. Včasih je potrebno dojenje prekiniti. Pri ceftibutenu je treba upoštevati tudi možnost za pojav preobčutljivosti. Ceftibuten med dojenjem uporabljajte le, če je potencialna korist bistveno večja kot potencialno tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ceftibuten nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih pri približno 3000 bolnikih so najpogosteje poročali o neželenih učinkih, kot so slabost (3%), driska (3%) in glavobol (2%).

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v okviru izkušenj, v obdobju trženja, pri bolnikih zdravljenih s ceftibutenom	
Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni:	Candidiaza (oralna), vaginalna infekcija
Redki:	Clostridium difficile kolitis
Neznani:	Superinfekcija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	Eozinofilija, pozitiven direkten Coombsov test*, znižan hemoglobin, podaljšan protrombinski čas, podaljšan INR
Redki:	Levkopenija, trombocitemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, hemoragične motnje, pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	
Neznani:	Serumska bolezen; preobčutljivostna reakcija vključno z

	anafilačno reakcijo, bronhospazmom, izpuščajem, urtikarijo, preobčutljivostnimi reakcijami na svetlobo, pruritusom, angioedemom, Stevens-Johnsonovim sindromom, multiformnim eritemom in toksično epidermalno nekrolizo
Boležni živčevja	
Pogosti:	Glavobol
Občasni:	Disgevizija
Redki:	Konvulzije
Zelo redki:	Parestezija, somnolenca Pri otrocih: hiperkinezija
Neznani:	Afazija
Ušesne bolezn, vključno z motnjami labirinta	
Zelo redki:	Vrtoglavica
Psihiatrične motnje	
Zelo redki:	Pri otrocih: razburjenost, nespečnost
Neznani:	Psihoteične motnje
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	Anoreksija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	Kongestija nosne sluznice, dispneja
Bolezni prebavil	
Pogosti:	Slabost, diareja
Občasni:	Gastritis, bruhanje, trebušna bolečina, zaprtje, suha usta, dispepsija, napenjanje, inkontinenca blata
Neznani:	Melaena
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	Hiperbilirubinemija*, povišana aspartat aminotransferaza, povišana alanin aminotransferaza
Redki:	Povišana krvna laktat dehidrogenaza
Neznani:	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	
Občasni:	Pri otrocih: plenični dermatitis
Bolezni sečil	
Občasni:	Disurija Pri otrocih: hematurija Okvare ledvic*, toksična nefropatija*, ledvična glikozurija*, ketonurija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo redki:	Utrujenost Pri otrocih: razdražljivost, mrzlica

* opazili pri drugih cefalosporinih in se lahko pojavijo pri zdravlju Cedax.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Cedax niso opazili nobenih toksičnih učinkov. Lahko se opravi izpiranje želodca, drugače pa ne obstaja specifičen antidot. Velika količina zdravila Cedax se lahko odstrani iz krvnega obtoka s hemodializo. Ni dokazano ali se zdravilo Cedax učinkovito odstranjuje iz telesa s peritonealno dializo. Pri zdravih odraslih prostovoljcih, ki so prejeli enkratni odmerek do 2

grama zdravila Cedax, niso opazili nobenih resnih neželenih učinkov in vse klinične in laboratorijske preiskave so bile znotraj normalnih vrednosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: tretja generacija cefalosporinov, oznaka ATC: J01DD14.

Zdravilo Cedax je polysintetični cefalosporinski antibiotik. Ceftributen ima širok spekter baktericidnega delovanja proti gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam. Ceftributen izkazuje povečano aktivnost minimalne inhibitorne koncentracije (nizek MIK) proti vrstam bakterij *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus influenzae* in *Streptococcus pyogenes*. Je aktiven tudi pri vrstah *Citrobacter sp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* in *Streptococcus pneumoniae*. Občutljivi mikroorganizmi obsegajo vrste, ki so pogosto udeležene pri okužbah zgornjih in spodnjih dihal in pri akutnih in zapletenih okužbah sečil. Ni učinkovit proti stafilokokom, enterokokom ali *Pseudomonas spp.* Ti mikroorganizmi običajno ne povzročajo okužb za katere je indiciran ceftributen.

Protibakterijska aktivnost in mehanizem delovanja

Kot večina beta-laktamskih antibiotikov ceftributen protibakterijsko deluje tako, da zavira sintezo celične stene. Zaradi svoje kemijske strukture je ceftributen zelo stabilna spojina pri stiku z beta-laktamazami. Ceftributen zavira mnogo mikroorganizmov, ki proizvajajo beta-laktamaze, obstojne na peniciline ali druge cefalosporine. Ceftributen je izredno stabilen proti kromosomskim cefalosporinazam in penicilinazam, ki jih tvorijo plazmidi, razen proti beta-laktamazam, ki jih tvori *B. fragilis*. Ceftributen se veže predvsem na PBP-3 *E. coli*, tako da nastanejo pri 1/4 do 1/2 minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) filamentozne oblike, do lize pa pride pri dvakratniku MIK. Pri za ampicilin občutljivi in odporni *E. coli* je minimalna baktericidna koncentracija (MBK) skoraj enaka MIK. Povečana biološka uporabnost zunaj celičnih tekočin dopušča ceftributenu, da deluje *in vitro* na patogene, samo zmerno občutljive mikroorganizme (glej farmakokinetiko). Če se uporabljajo diski z 30 mikrogrami ceftributena, prikazuje cona inhibicije ≤ 17 -mm rezistenco (ustreza ≥ 32 mikrogramov/ml MIK); cona inhibicije med 18 in 20 mm (MIK = 16 mikrogramov/ml) kaže zmerno občutljivost, medtem ko cona inhibicije ≥ 21 mm (MIK ≤ 8 mikrogramov/ml) kaže na občutljivost. Protibakterijska aktivnost *in vitro*: ceftributen kaže izrazito baktericidno delovanje; število živih bakterijskih celic odločno pade pri koncentracijah, ki so 50% ali več glede na MIK; pri koncentracijah, z dvakratno vrednostjo MIK, je smrtnost 99,9%, brez kakršnekoli ponovne rasti v 24 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Odmerki zdravila, ki jih dajemo peroralno, se dobro absorbirajo in maksimalna koncentracija v plazmi je dosežena v 2 do 3 urah.

Porazdelitev

Povprečni koncentracijski vrh v plazmi po peroralni aplikaciji enojnega odmerka 200 mg je 9,9 mikrogramov/ml (območje: 7,7–11,9 mikrogramov/ml); medtem ko je po enem odmerku 400 mg *per os* povprečni koncentracijski vrh v plazmi približno 17,0 mikrogramov/ml (območje: 9,5–29,9). Pri jemanju zdravila brez hrane znaša absorpcija okrog 90 % odmerka, ovrednoteno na osnovi določitve v urinu. Obrok hrane, ki je obilen in bogat z lipidi, lahko zmanjša in upočasni absorpcijo. Ceftributen z lahkoto prehaja v medcelične tekočine, pri čemer doseže podobne koncentracije kot v serumu, ki se vzdržujejo dalj časa.

Presnova

Glavni presnovek je trans-ceftributen, z antibiotično aktivnostjo, ki je 8-krat nižja od ceftributena in predstavlja 7,2–9,2 % količine skupno izločenega zdravila.

Izločanje

Ceftibuten se izloča skozi ledvice in 62–68 % apliciranega odmerka, ki je nespremenjen, se izloči z urinom. Ledvični očistek je skoraj enak celokupnemu, kar kaže, da se ceftibuten izloča v glavnem skozi ledvica. Razpolovna doba ceftibutena pri zdravih osebah je 2 do 2,3 ure. Pri osebah z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina od 0,5 do 0,82 ml/s) je povprečna razpolovna doba v plazmi, podaljšana na 7,1 ure. Zdravilo je dializabilno s hemodializo in tudi peritonealno dializo, v količini 65 % odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ceftibuten izkazuje zelo nizko toksičnost, kadar ga laboratorijske živali prejmejo v 250- do 1000-krat večjih odmerkih, kot se uporabljajo pri človeku. Ceftibuten pri kuncih v primerjavi z drugimi cefalosporini ni nefrotoksičen, če se ga daje iv. v odmerku 1000 mg/kg. Ceftibuten se veže na beljakovine in sicer približno 80-% pri opici, približno 30-% pri podgani, približno 17-% pri miški in približno 65-% pri človeku. Ceftibuten ne izkazuje pomembnega antigenskega potenciala. Ceftibuten pri podganah nima nobenega učinka, ki bi bil podoben takemu, kot ga povzroča disulfiram, medtem ko kaže zelo nizko akutno in kronično toksičnost pri podgani in psu s študijskimi odmerki (akutna toksičnost: podgana 5000–10000 mg/kg, pes 2500–5000 mg/kg, kronična toksičnost: podgana 100–1000 mg/kg, pes 150–600 mg/kg). Ceftibuten ne spreminja spolnega ciklusa in reproduktivne sposobnosti niti pri podganah niti pri njihovem rodovniku. Ceftibuten nima nobenega teratogenega vpliva pri podganah do odmerkov 4000 mg/kg/dan in pri kuncih do 40 mg/kg/dan, prav tako niso bili sproženi mutageni učinki pri vseh obravnavanih poskusih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Telo kapsule:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- natrijev karboksimetilškrob
- magnezijev stearat

Pokrovček kapsule:

- želatina
- natrijev lavrilsulfat
- titanov dioksid (E171)
- polisorbat 80 (E433)

Farmaceutsko črnilo:

- črni železov oksid (E172)
- etilenglikol monoetileter
- lecitin
- simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 trdimi kapsulami (1 x 5 kapsul v dvojnem traku). Kapsule so pakirane v dvojni pretisni trak (aluminijasta folija). Vsaka kapsula je pakirana posebej.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73, Bruselj, Belgija, telefon: 0032 2 370 92 51, faks: 0032 332 2185.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-131/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.12.2011