

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Cedax 36 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g praška za peroralno suspenzijo vsebuje 144 mg ceftibutena v obliki ceftibuten dihidrata. Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 36 mg ceftibutena v obliki ceftibuten dihidrata.

Pomožne snovi: 1 g praška za peroralno suspenzijo vsebuje 803,14 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za pripravo peroralne suspenzije je blede rumene barve in tudi pripravljena suspenzija je blede rumene barve in homogena.

### 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:*

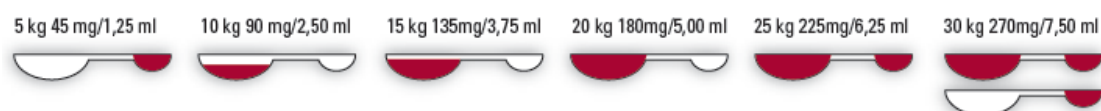
Tudi odraslim se lahko odmerja 9,0 mg suspenzije na kg telesne mase.

*Otroci nad 6 mesecev starosti:*

Okužbe spodnjih dihal brez zapletov: 9,0 mg/kg enkrat/dan.

Okužbe zgornjih dihal (na primer vnetje srednjega ušesa): 9,0 mg/kg enkrat/dan.

Okužbe sečil: 9,0 mg/kg enkrat/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 varno uporabo 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 odmerek ceftibutena. Ceftibuten se zlahka izloča iz telesa z dializo. Bolnike, ki so na dializi je potrebno pozorno nadzorovati. Ti bolniki naj vzamejo ceftibuten takoj po dializi.

Ceftibuten 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 ceftibuten, 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 ceftibutena 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 ceftibuten, 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 ceftibutena ali kateregakoli drugega širokospektralnega antibiotika.

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

Cefalosporini, vključno s ceftibutenom, 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.

Zaradi natrijevega benzoata, ki ga vsebuje prašek za peroralno suspenzijo, lahko pride do preobčutljivostnih reakcij v obliki vnetja kože, oči in sluznice. Pri novorojenčkih morda obstaja povečano tveganje za zlatenico.

Ceftibuten prašek za peroralno suspenzijo vzemite na prazen želodec.

Ceftibuten prašek za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **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 ceftibutena 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 ceftibutena na plazemsko koncentracijo ali farmakokinetiko peroralno apliciranega teofilina, ni znan.

Cefalosporini, vključno s ceftibutenom, 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 ceftibutena 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 Vplivi 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:	$\geq 1/10.000$ 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	
<b>Razvrstitev po organskih sistemih</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Občasni:	Candidaza (oralna), vaginalna infekcija
Redki:	Clostridium difficile kolitis
Neznani:	Superinfekcija
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
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
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Neznani:	Serumska bolezen; preobčutljivostna reakcija vključno z anafilaktično reakcijo, bronhospazmom, izpuščajem, urtikarijo, preobčutljivostnimi reakcijami na svetlobo, pruritusom, angioedemom, Stevens-Johnsonovim sindromom, multifornim eritemom in toksično epidermalno nekrolizo
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	Glavobol
Občasni:	Disgevizija
Redki:	Konvulzije
Zelo redki:	Parestezija, somnolenca Pri otrocih: hiperkinezija
Neznani:	Afazija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Zelo redki:	Vrtoglavica
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Zelo redki:	Pri otrocih: razburjenost, nespečnost
Neznani:	Psihotične motnje
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Občasni:	Anoreksija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Občasni:	Kongestija nosne sluznice, dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti:	Slabost, diareja
Občasni:	Gastritis, bruhanje, trebušna bolečina, zaprtje, suha usta, dispepsija, napenjanje, inkontinenca blata
Neznani:	Melaena
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	

Občasni:	Hiperbilirubinemija*, povišana aspartat aminotransferaza, povišana alanin aminotransferaza
Redki:	Povišana krvna laktat dehidrogenaza
Neznani:	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, zlatenica
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni:	Pri otrocih: plenični dermatitis
<b>Bolezni sečil</b>	
Občasni:	Disurija Pri otrocih: hematurija Okvare ledvic*, toksična nefropatija*, ledvična glikozurija*, ketonurija*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Zelo redki:	Utrujenost Pri otrocih: razdražljivost, mrzlica

\* opazili pri drugih cefalosporinih in se lahko pojavijo pri zdravlilu 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 polsintetični cefalosporinski antibiotik. Ceftibuten ima širok spekter baktericidnega delovanja proti gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam. Ceftibuten 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 ceftibuten.

#### *Protibakterijska aktivnost in mehanizem delovanja*

Kot večina beta-laktamskih antibiotikov ceftibuten protibakterijsko deluje tako, da zavira sintezo celične stene. Zaradi svoje kemijske strukture je ceftibuten zelo stabilna spojina pri stiku z beta-laktamazami. Ceftibuten zavira mnogo mikroorganizmov, ki proizvajajo beta-laktamaze, obstojne na peniciline ali druge cefalosporine. Ceftibuten je izredno stabilen proti kromosomskim cefalosporinazam in penicilinazam, ki jih tvorijo plazmidi, razen proti beta-laktamazam, ki jih tvori *B. fragilis*. Ceftibuten 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 ceftibutenu, da deluje *in vitro* na patogene, samo zmerno občutljive mikroorganizme (glej farmakokinetiko). Če se uporabljajo diski z 30 mikrogrami ceftibutena, prikazuje cona inhibicije  $\leq 17$ -mm rezistenco (ustreza  $\geq 32$  mikrogramov/ml MIK); cona inhibicije med 18 in 20 mm (MIK = 16 mikrogramov/ml) kaže zmerno občutljivost, medtem ko cona inhibicije  $\geq 21$  mm (MIK  $\leq 8$  mikrogramov/ml) kaže na občutljivost.

Protibakterijska aktivnost *in vitro*: ceftibuten 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. Ceftibuten z lahkoto prehaja v medcelične tekočine, pri čemer doseže podobne koncentracije kot v serumu, ki se vzdržujejo dalj časa.

### Presnova

Glavni presnovek je trans-ceftibuten, z antibiotično aktivnostjo, ki je 8-krat nižja od ceftibutena 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**

*Sestava:*

- natrijev benzoat (E211)
- saharoza
- polisorbat 80 (E433)
- simetikon
- ksantanski gumi (E415)
- silicijev dioksid (E551)
- titanov dioksid (E171)
- aroma češnje

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

V neodprtem pakiranju

Cedax 36 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo 18 mesecev

Pripravljena suspenzija: 14 dni (2- 8°C) v hladilniku

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s steklenico za pripravo peroralne suspenzije in odmerno žličko. 15 g praška za pripravo peroralne suspenzije je shranjenega v temni steklenici po 60 ml (steklo tip III), zaprt je z belim, polipropilenskim varnostnim zamaškom. V škatli je priložena tudi odmerna žlička z zarezi za odmerjanje suspenzije.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Če pripravljate suspenzijo v skladu z navodili, dobite 60 ml suspenzije za peroralno uporabo, ki vsebuje 36 mg ceftibutena/ml. Za pripravo 60 ml peroralne suspenzije je treba vsebini steklenice dodati 50 ml vode. Odmerjeno vodo razdelite na dva dela in vsak del dodajte posebej, nato steklenico močno pretresite, da se prašek popolnoma zmoči. Po dolitju tekočine ostane suspenzija stabilna 14 dni. Pred vsako uporabo suspenzijo pretresite.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-132/12

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

**17.01.2012**

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08.12.2011