

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Седакс 36 mg/ml прах за перорална суспензия
Cedax 36 mg/ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 g прах съдържа
Активно вещество: цефтибутен (*ceftibuten*) 14,40 g.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cedax е показан за лечение на леки и средно тежки инфекции, причинени от чувствителни към него патогенни микроорганизми, особено при:

- **Инфекции на горните дихателни пътища:** фарингит, тонзилит, синусит, отит на средното ухо.
- **Инфекции на долните дихателни пътища:** остра екзацербация на хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония, бронхопневмония.
- **Инфекции на пикочните пътища:** остър и хроничен пиелит, цистопиелит, цистит, уретрит. Като медикамент на втори избор при неусложнен остър гонококов уретрит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Деца на възраст над 6 месеца:

Инфекции на горните дихателни пътища (напр. отит на средното ухо): 9,0 mg/kg еднократно дневно.

Инфекции на долните дихателни пътища без усложнения: 9,0 mg/kg еднократно дневно.

Инфекции на пикочните пътища: 9,0 mg/kg еднократно дневно.

При деца максималната дневна доза не трябва да надвишава 400 mg.

Cedax прах за перорална суспензия може да се приема един до два часа преди или след хранене.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество, към който и да е цефалоспоринов антибиотик, или към някое от помощните вещества.

Противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички цефалоспоринови антибиотици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с известна алергия към пеницилин или съмнение за такава. Приблизително при 5% от пациентите с известна алергия към пеницилин се проявява кръстосана алергия към цефалоспоринови антибиотици. Най-общо за бета-лактамните антибиотици, при пациентите на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4002 / 19.01.09
Одобрено:	27 / 25.11.08

лечение с пеницилин или цефалоспорини, могат да се наблюдават реакции на остра свръхчувствителност (анафилактични реакции), като могат да се наблюдават и остри кръстосани реакции на свръхчувствителност с анафилактични реакции.

По отношение на Cedax, ако се развие каквато и да е алергична реакция, приемът на лекарствения продукт трябва да се спре и да се започне необходимото спешно лечение в зависимост от клиничната ситуация (адреналин, интравенозна флуидотерапия, кислородотерапия, антихистамини, кортикостероиди и пресорни амини).

При отваряне на бутилката, може да се усети миризма на сяр: това не е белег на нарушено качество на продукта. Миризмата изчезва след суспендиране.

В праха се съдържа захароза и поради тази причина той не е подходящ за лечение на пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит.

Фармакокинетиката на цефтибутен не се променя при умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 50-79 ml/min). При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, или при пациенти на хемодиализа се налага корекция на дозата на Cedax. При пациенти с креатининов клирънс 30-49 ml/min дневната доза трябва да се намали наполовина. При още по-нисък креатининов клирънс е необходима допълнителна корекция на дозата. Cedax се диализира бързо. При пациенти, при които се прави диализа 2 или 3 пъти седмично, се препоръчва прием на еднократна доза Cedax 400 mg след всяка диализа.

Продължителното лечение с широкоспектърни антибиотици като цефтибутен може да доведе до нарушение на чревната флора с развитие на диария и/или псевдомембранозен колит, причинен от токсините на *Clostridium difficile*. Пациентите могат да развият умерено изразена до тежка диария, със или без обезводняване. Това трябва да се има предвид при всеки пациент на лечение с широкоспектърни антибиотици като Cedax, при когото се развие персистираща диария. Леките форми на псевдомембранозен колит обикновено се овладяват чрез спиране на антибиотичното лечение. При умерено тежките и тежките форми поведението трябва да включва сигмоидоскопия, извършване на необходимите бактериологични изследвания и лечение с водно-електролитни разтвори и протеини. В случаите, в които след спиране на антибиотичното лечение не се наблюдава подобряване на колитната симптоматика, както и при тежките форми, медикаментът на избор за лечение на дължащ се на антибиотично лечение *Clostridium difficile* псевдомембранозен колит, е перорален ванкомицин. Трябва да се изключат други причини за развитие на колит.

Cedax трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за усложнени гастроинтестинални заболявания, особено хроничен колит.

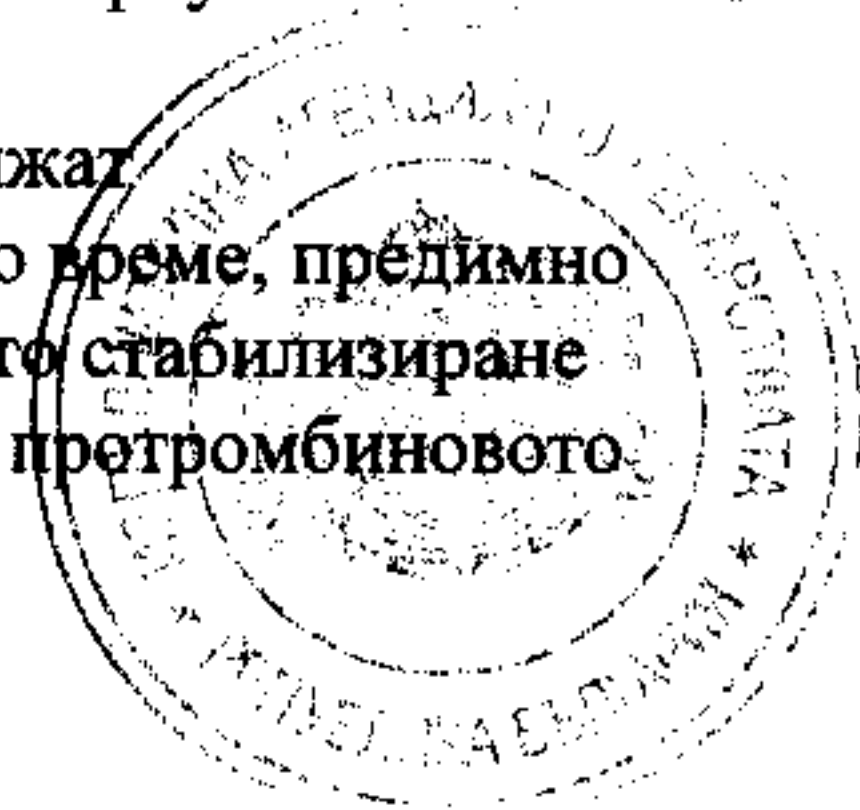
Употреба в педиатрията

Все още няма данни за безопасността и ефикасността на Cedax при кърмачета на възраст под 6 месеца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Правени са проучвания на взаимодействията на Cedax с всеки един от следните продукти: алуминиево-магнезиев хидроксид, ранитидин и еднократна интравенозна доза теофилин. Не са наблюдавани значими лекарствени взаимодействия. Въздействието на Cedax върху плазмените нива и фармакокинетиката на перорално приетия теофилин не е известно.

Цефалоспорините, включително и цефтибутен, макар и рядко, могат да понижат протромбиновата активност и да доведат до удължаване на протромбиновото време, предимно при пациенти на лечение с перорални антикоагуланти, при които е постигнато стабилизиране на коагулационните показатели. При рисковите пациенти трябва да се следи протромбиновото време или INR, като при нужда трябва да се прилага витамин К.



До момента няма съобщения за значими взаимодействия с други лекарства. Не са наблюдавани химични взаимодействия на Cedax, нито взаимодействия при лабораторни изследвания. При приложение на други цефалоспорини има съобщения за фалшиво-положителни резултати от директния тест на Coombs. Въпреки това изследванията, при които са използвани еритроцити от здрави доброволци, за да се оцени потенциалът на Cedax да позитивира *in vitro* теста на Coombs, не са показали такова позитивиране дори при концентрации 40 mg/ml. Скоростта и степента на резорбция на Cedax суспензия може да бъдат засегнати от едновременния прием с храна.

4.5 Бременност и кърмене

Към момента няма клиничен опит с приложението на цефтибутен по време на бременност, затова лекарственият продукт трябва да се прилага само при абсолютна необходимост и под постоянен лекарски контрол. Проучванията за репродуктивна токсичност не винаги могат да са показателни за хора; приложението на Cedax по време на бременност и кърмене трябва да се оценява по отношение на съотношението полза/риск както за майката, така и за плода. Доказано е, че минимално количество цефтибутен се излъчва с кърмата; по време на кърмене трябва да се оценява потенциалният риск.

4.6 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cedax не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

В клиничните проучвания на приблизително 3 000 пациенти най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са: гадене ($\leq 3\%$), диария (3 %) и главоболие (2 %).

Стомашно-чревни нарушения

Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$): гадене, диария.

Нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$): диспепсия, гастрит, повръщане, болка в корема.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$): главоболие.

Инфекции и инфестации

Редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): свръхрастеж на *Clostridium difficile*, водещ до развитие на умерено тежка до тежка диария.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): спад на хемоглобина, левкопения, еозинофилия, тромбоцитоза.

Нарушения на нервната система

Много редки ($< 1/10\ 000$): гърчове.

Хепато-билиарни нарушения

Редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): транзиторно повишаване на ALAT (SGOT), ASAT (SGPT) и LDH.

При пациентите, лекувани с Cedax, са наблюдавани нежелани реакции и промени в лабораторни показатели, за които е известно, че са свързани с прием на лекарствени продукти от групата на цефалоспорините:

- *Инфекции и инфестации*: суперинфекции.
- *Нарушения на имунната система*: алергични реакции, включително и анафилактични, бронхоспазъм, диспнея, обриви, уртикария, фотосенсибилизация, сърбеж, ангионевротичен оток, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза.
- *Стомашно-чревни нарушения*: тежка диария, антибиотичен колит, включително и псевдомембранозен колит.
- *Изследвания*
- *Нарушения на кръвта и лимфната система*: удължено протромбиново време/повишаване на INR.

При приложение на цефалоспорини има съобщения за развитие на апластична анемия, хемолитична анемия, кръвоизливи, бъбречни нарушения, токсична нефропатия, повишаване на билирубина, позитивиране на директния тест на Coombs, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, неутропения и агранулоцитоза – тези нарушения биха могли да се развият и при лечение с Cedax.

4.9 Предозиране

След случайно предозиране на Cedax не са наблюдавани прояви на токсичност. Може да е показано извършване на стомашен лаваж, но иначе не съществува специфичен антидот. Големи количества Cedax могат да бъдат изведени от циркулацията чрез хемодиализа. Ефикасността на извеждането му чрез перитонеална диализа не е проучена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-лактамни антибактериални препарати. Цефалоспорини.
АТС код: J01DD14

Сред чувствителните микроорганизми са и чести причинители на инфекции на горните и долните дихателни пътища и на остри и усложнени инфекции на пикочните пътища. Цефтибутен не е активен срещу *Staphylococci*, *Enterococci* или *Pseudomonas spp.*

Антибактериална активност и механизъм на действие.

Както и при повечето бета-лактамни антибиотици, антибактериалното действие на цефтибутен се осъществява чрез инхибиране на синтеза на елементи на клетъчната стена. Благодарение на химичната си структура, цефтибутен е силно устойчив на действието на бета-лактамази. Голям брой микроорганизми, продуциращи бета-лактамази, които са резистентни на пеницилин или други цефалоспорини, показват чувствителност към цефтибутен. Цефтибутен е силно устойчив на действието на плазмид-пренасяни хромозомни цефалоспоринази и пеницилинази, с изключение на бета-лактамазите, продуцирани от *B. fragilis*.

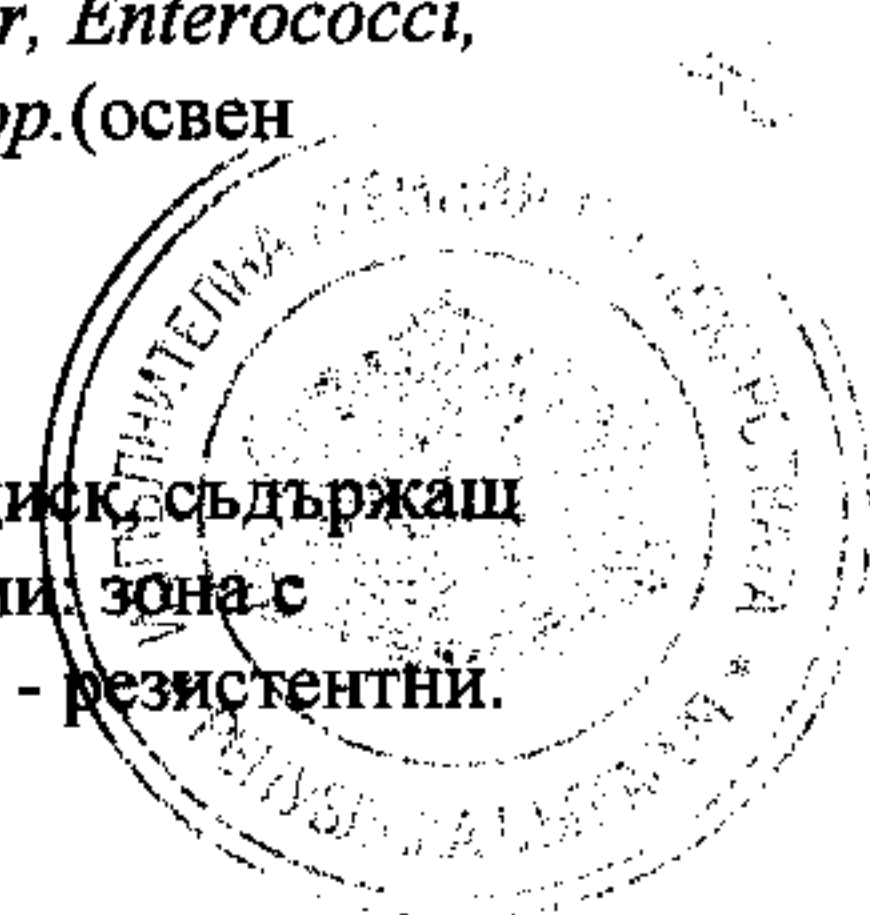
Цефтибутен се свързва с ПСП-3 на *E. coli*, като растеж се наблюдава при дози, еквивалентни на $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от минималната инхибираща концентрация (МИС), включително и до формиране на филаментозни форми, докато лиза се наблюдава при дози, еквивалентни на два пъти МИС. Минималната бактерицидна концентрация (МВС) както за чувствителни, така и за резистентни на ампицилин *E. coli*, е почти същата като МИС.

Високата бионаличност в извънклетъчната течност осигурява на цефтибутен активност срещу патогени, които са само умерено чувствителни *in vitro* (вж. Фармакокинетични свойства).

Цефтибутен е полу-синтетичен цефалоспоринов антибиотик, който има широк спектър на действие с активност срещу Грам-негативни и Грам-позитивни бактерии. Цефтибутен е високоактивен (ниска МИС) срещу *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*. Също така е активен срещу *Citrobacter spp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, а единствено чувствителният на пеницилин *Streptococcus pneumoniae* е чувствителен и на цефтибутен. *In vitro* цефтибутен не е активен спрямо *Acinetobacter*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Enterococci*, *Flavobacterium*, *Hafnia*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, и *Streptococcus spp.* (освен *pneumoniae* и *pyogenes*) и повечето анаероби, вкл. *Bacteroides spp.*

Изследване на чувствителност

Дисково-дифузионен метод: Лабораторните резултати от изследването с един диск, съдържащ 30 mcg цефтибутен, трябва да се интерпретират въз основа на следните критерии: зона с диаметър ≥ 21 mm – чувствителни; 18-20 mm – умерено чувствителни; ≤ 17 mm – резистентни.



За *Haemophilus* зона с диаметър > 28 mm е показател за чувствителност. Изолираните пневмококи със зона на чувствителност на оксацилин с диаметър > 20 mm са чувствителни към цефтибутен.

Стандартните процедури изискват използването на лабораторни контролни микроорганизми. Диск от 30 mcg трябва да даде зона с диаметър 29-35 mm за *E. coli* ATCC 25922 и 29-35 mm за *H. influenzae* ATCC 49247.

30-микрограмовият диск с цефтибутен трябва да се използва при *in vitro* изследване на всички изолати. Класовия диск (цефалотин) за изследване на чувствителност към цефалоспорини не е подходящ, понеже неговият спектър е различен от този на цефтибутен.

Микродилуционен метод: Микроорганизмите могат да се смятат за чувствителни към цефтибутен, ако стойността на MIC за цефтибутен е ≤ 8 mcg/ml и резистентни, ако MIC е ≥ 32 mcg/ml. Микроорганизми с MIC 16 mcg/ml са умерено чувствителни.

Както и стандартните дифузионни методи, и дилуционните изискват използването на лабораторни контролни микроорганизми. Стандартният прах цефтибутен трябва да даде MIC в диапазона 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.

Антибактериална активност *in vitro*

Цефтибутен показва изразена бактерицидна активност; броят на живите бактериални клетки намалява бързо при концентрации 50% и повече от MIC; при концентрация два пъти MIC умират 99,9 % от бактериите, като в рамките на 24 часа не се наблюдава нов растеж. При здрави доброволци, лекувани с Cedax в дози до 2 g, не са наблюдавани тежки нежелани реакции и всички изследвани лабораторни показатели са останали в границите на нормата.

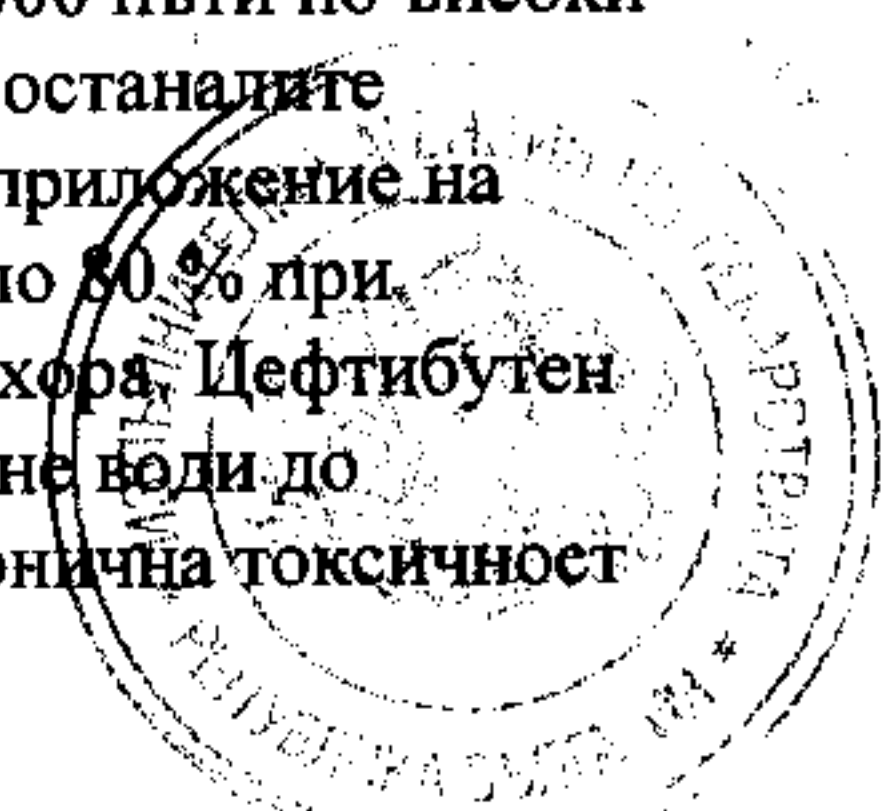
5.2 Фармакокинетични свойства

Приетата през устата доза се резорбира добре, като максималната плазмена концентрация се достига за 2-3 часа. Средните стойности на максималните плазмени концентрации след перорален прием на 400 mg са приблизително 17,0 mcg/ml (9,5-29,9). При прием на гладно резорбцията е около 90% от приетата доза. Пероралният прием на Cedax 400 mg капсули с висококалорична (800 килокалории), богата на мазнини храна, намалява леко скоростта на резорбцията, но не и степента на резорбция на цефтибутен. Все пак, въз основа на резултатите от проучвания, са установени намаляване както на скоростта на резорбция, така и на степента на резорбция на цефтибутен перорална суспензия след прием на висококалорична, богата на мазнини храна.

Цефтибутен лесно преминава в интерстициалната течност, където поддържа концентрации, близки до серумните и се задържа за по-продължително време. Основният му метаболит – транс-цефтибутен, чиято антибиотична активност е 8 пъти по-ниска от тази на цефтибутен, съставлява 7,2-9,2% от общото количество на екскретирания лекарствен продукт. Цефтибутен се излъчва през бъбреците, като 62-68% от приетата доза се излъчва непроменена в урината. Бъбречният му клирънс е практически равен на тоталния телесен клирънс, което показва, че цефтибутен се излъчва главно през бъбреците. Полуживотът на цефтибутен при здрави хора е приблизително 2-2,3 часа. При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 49 ml/min) средният му плазмен полуживот се удължава до 7,1 часа. Лекарственият продукт се диализира както при хемодиализа, така и при перитонеална диализа в количества, еквивалентни на 65 % от приложената доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При приложение на цефтибутен на лабораторни животни в дози от 250 до 1 000 пъти по-високи от прилаганите при хора, той показва много ниска токсичност. За разлика от останалите цефалоспорини, цефтибутен не показва нефротоксичност при интравенозно приложение на зайци в доза 1 000 mg/kg. Цефтибутен се свързва с плазмените протеини около 80 % при маймуни, около 30 % при плъхове, около 17 % при мишки и около 65 % при хора. Цефтибутен не показва клинично значим антигенен потенциал. При плъхове цефтибутен не води до развитие на дисулфирам-подобни реакции и показва много ниска остра и хронична токсичност.



при плъхове и кучета в проучваните дози. Цефтибутен не повлиява половия цикъл или репродуктивния капацитет на плъховете и тяхното потомство. Цефтибутен не показва тератогенен ефект при плъхове при дози до 4 000 mg/kg/дневно и при зайци в дози до 40 mg/kg/дневно, нито пък показва мутагенен потенциал при проведените изследвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

полисорбат 80
симетикон
ксантанова гума
силициев диоксид
титанов диоксид (E171)
натриев бензоат (E211)
аромат на череша (естествен и изкуствен)
захароза

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

Срок на годност преди отваряне на опаковката:

24 месеца

Срок на годност след разтваряне:

14 дни в хладилник (2°C -8°C)

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Cedax 36 mg/ml прах за перорална суспензия се доставя в бутилка от тъмно стъкло 30 ml или 60 ml, със защитена от деца капачка на винт. Бутилката, заедно с информационна листовка е поставена в картонена кутия.

Опаковката съдържа още: пластмасова мерителна чашка и спринцовка за перорални форми.

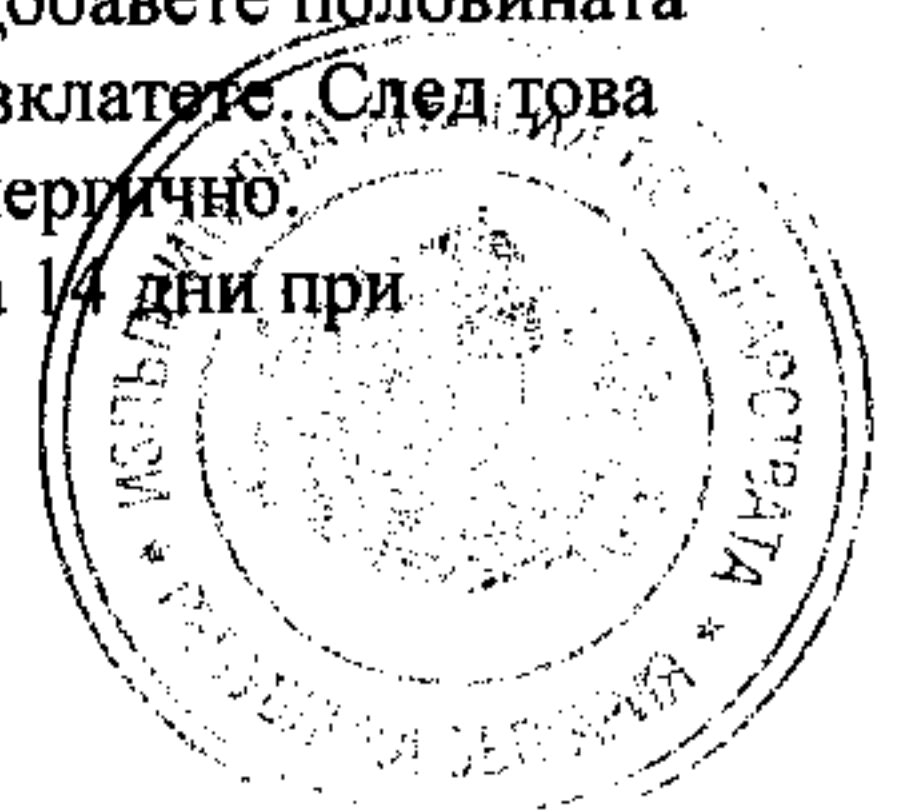
Възможно е не всички опаковки да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба/приготвяне на суспензията

Приготвена според указанията на производителя, Cedax перорална суспензия съдържа 36 mg/ml цефтибутен (180 mg/5 ml).

Разклатете добре бутилката, преди да добавите вода, за да улесните разтварянето на праха. Напълнете приложената мерителна чашка с вода до обозначената линия. Добавете половината от водата в бутилката, затворете я, обърнете я с дъното нагоре и хубаво разклатете. След това добавете в бутилката и останалото количество вода и отново разклатете енергично. След разтваряне пероралната суспензия остава стабилна в продължение на 14 дни при съхранение в хладилник (от 2°C до 8°C).

Преди всеки прием суспензията трябва добре да се разклати.



След приготвяне на суспензията:

1. Отстранете червената защитна капачка на спринцовката.
2. Поставете дозиращата спринцовка в бутилката.
3. Изтеглете от суспензията, като дърпате само разграфеното бутало, докато то стигне чертата, съответстваща на теглото на детето.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering-Plough Europe,
Rue de Stalle 73,
B-1180 Brussels,
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cedax прах за перорална суспензия 36 mg/ml – 1 бутилка 30 ml; 60 ml
Регистрационен № 9800135

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Решение за регистрация № П-1061/15.05.1998

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

декември 2008 г.

