

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cedax, 36 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 36 mg ceftibutenu (*Ceftibutenum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, sodu benzoosan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cedax wskazany jest w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń, wywołanych przez wrażliwe szczepy bakteryjne.

Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła, zapalenie migdałków i płonica u dorosłych i dzieci, ostre zapalenie zatok u dorosłych, zapalenie ucha środkowego u dzieci.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych u dorosłych, w tym zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli i ostre zapalenie płuc u pacjentów, którym można lek podawać doustnie.

Zakażenia dróg moczowych u dorosłych i u dzieci (zakażenia powikłane i niepowikłane).

Zapalenie błony śluzowej jelit oraz zapalenie żołądkowo-jelitowe u dzieci w przebiegu powikłanego lub niepowikłanego zakażenia wywołanego przez bakterie: *Salmonella*, *Shigella* lub *E. coli*. Nie wykazano działania produktu leczniczego Cedax na bakterie *Campylobacter* lub *Yersinia*.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Tak jak w przypadku innych antybiotyków podawanych doustnie, okres leczenia wynosi zwykle od pięciu do dziesięciu dni. W leczeniu zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* produkt leczniczy Cedax należy podawać przynajmniej przez 10 dni.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

Zalecana jest dawka 9 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 400 mg na dobę). Dawkę dobową podaje się raz na dobę w leczeniu: zapalenia gardła (z zapaleniem migdałków lub bez), ostrego zapalenia ucha środkowego z wysiękiem oraz w leczeniu powikłanych i niepowikłanych zakażeń układu moczowego.

U dzieci w leczeniu ostrego zapalenia jelit pochodzenia bakteryjnego dawka dobową wynosi 4,5 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Dzieciom o masie ciała większej niż 45 kg i dzieciom w wieku powyżej 10 lat podaje się dawkę jak dla dorosłych.

Dorośli

U dorosłych zazwyczaj stosuje się produkt leczniczy Cedax w postaci kapsułek (szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cedax, 400 mg, kapsułki twarde).

Zalecana dawka produktu leczniczego Cedax to 400 mg na dobę. Dawka 400 mg podawana raz na dobę jest stosowana w leczeniu: ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz powikłanego i niepowikłanego zakażenia dróg moczowych. W leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u pacjentów, którym produkt leczniczy można podawać doustnie, zaleca się podawanie dawki 200 mg co 12 godzin.

Jeśli konieczne jest podanie dawki poniżej 400 mg, można zastosować produkt leczniczy Cedax w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 36 mg/ml.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenie czynności nerek nie zmienia farmakokinetyki produktu leczniczego Cedax tak, aby była konieczna modyfikacja dawkowania, chyba że klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania u tych pacjentów przedstawiono w tabeli.

Tabela. Modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Cedax u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Klirens kreatyniny [ml/min]	≥50	30-49	5-29
Dawka dobową ceftibutenu	400 mg	200 mg	100 mg

Jeśli zalecana jest zmiana częstotliwości podawania, to dawkę 400 mg podaje się co 48 godzin (co dwa dni) u pacjentów z klirensiem kreatyniny w granicach 30-49 ml/min. U pacjentów z klirensiem kreatyniny w granicach 5-29 ml/min, taką samą dawkę leku podaje się co 96 godzin (co cztery dni).

U pacjentów dializowanych 2-3 razy w tygodniu podaje się 400 mg produktu leczniczego Cedax bezpośrednio po każdej dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku. Stosuje się dawki zwykle zalecane u dorosłych.

Sposób podawania

Produkt Cedax w postaci zawiesiny doustnej można podawać na 1 do 2 godzin przed posiłkiem lub 1 do 2 godzin po posiłku.

Sposób sporządzania zawiesiny – patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftibuten lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nie należy stosować produktu leczniczego Cedax u pacjentów, u których stwierdzono ostre lub ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaksja) po zastosowaniu antybiotyków z grupy penicylin lub innych antybiotyków beta-laktamowych.

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Może być konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Cedax u pacjentów ze znaczną niewydolnością nerek, a także u pacjentów dializowanych. Produkt leczniczy Cedax łatwo podlega dializie. Pacjentów dializowanych należy bardzo dokładnie monitorować, a produkt leczniczy Cedax należy podawać bezpośrednio po zakończeniu dializy.

Produkt leczniczy Cedax należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, szczególnie przewlekłe zapalenie okrężnicy.

Antybiotyki z grupy cefalosporyn należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze znaną lub podejrzaną nadwrażliwością na penicyliny. Około 5% pacjentów z udokumentowaną alergią na penicyliny wykazuje alergię krzyżową na cefalosporyny. Przypadki ostrej nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny) zgłaszano również u pacjentów otrzymujących penicyliny i cefalosporyny. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Cedax, należy odstawić lek i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie groźnej reakcji anafilaktycznej, konieczne jest odpowiednie, natychmiastowe leczenie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Jeśli u pacjentów występowały jakiegokolwiek reakcje alergiczne (jak uczulenie na pyłki roślin lub astma), należy zachować szczególną ostrożność, gdyż istnieje wówczas zwiększone ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości.

W czasie leczenia produktem leczniczym Cedax i innymi antybiotykami o szerokim spektrum działania zmiany w składzie flory bakteryjnej przewodu pokarmowego mogą powodować wystąpienie biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku, w tym rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, wywołanego przez toksyny *Clostridium difficile*. U pacjentów mogą występować umiarkowane do ciężkich, a nawet zagrażające życiu biegunki, z odwodnieniem lub bez. Biegunka może występować w czasie antybiotykoterapii lub po jej zakończeniu. Należy rozważyć takie rozpoznanie u każdego pacjenta, u którego występuje długotrwała biegunka w czasie stosowania lub w ciągu 2 miesięcy po zastosowaniu produktu leczniczego Cedax lub innego antybiotyku o szerokim spektrum działania.

Jeżeli podczas stosowania ceftibutenu wystąpi u pacjenta wstrząs anafilaktyczny lub nagłe objawy neurologiczne, należy niezwłocznie przerwać leczenie antybiotykiem i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Cefalosporyny, w tym także ceftibuten, mogą zmniejszać aktywność protrombiny, co prowadzi do wydłużenia czasu protrombinowego, szczególnie u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Należy monitorować u pacjenta czas protrombinowy (PT – ang. prothrombin time) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR – ang. international normalised ratio) i w razie konieczności podać witaminę K.

Produkt leczniczy Cedax, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Stosowanie u dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Cedax u niemowląt poniżej szóstego miesiąca życia nie zostały ustalone.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano interakcje produktu leczniczego Cedax z: dużymi dawkami wodorotlenku glinowo-magnezowego, stosowanymi w nadkwaśności, ranitydyną i jednorazowo podaną doustnie teofiliną. Nie stwierdzono

znaczących interakcji. Wpływ produktu leczniczego Cedax na stężenie podawanej doustnie teofiliny w osoczu lub na jej farmakokinetykę nie jest znany.

Cefalosporyny, w tym także ceftibuten, mogą w rzadkich przypadkach zmniejszać aktywność protrombiny, co prowadzi do wydłużenia czasu protrombinowego, szczególnie u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. U pacjentów z grupy ryzyka należy monitorować czas protrombinowy i w razie konieczności podać witaminę K.

Nie stwierdzono wpływu przyjmowania produktu leczniczego Cedax na wyniki badań laboratoryjnych. Falszywie dodatnie wyniki bezpośredniego testu Coombsa zgłaszano w czasie stosowania innych cefalosporyn. Jednakże badania z zastosowaniem krwinek czerwonych pochodzących od osób zdrowych, mające na celu określenie zdolności powodowania przez produkt leczniczy Cedax bezpośredniej reakcji Coombsa w warunkach *in vitro*, nie wykazały dodatniej reakcji nawet wtedy, gdy stężenie wynosiło do 40 µg/ml.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Cedax w czasie ciąży lub porodu. Ze względu na fakt, że wyniki badań na zwierzętach nie zawsze można odnieść do ludzi, należy rozważyć stosunek ryzyka dla płodu do korzyści dla matki.

Ceftibuten jest wydzielany z mlekiem u ludzi. U niemowląt karmionych mlekiem matek mogą wystąpić zmiany flory bakteryjnej przewodu pokarmowego z biegunką i kolonizacją drożdżaków, dlatego też konieczna może być przerwa w karmieniu podczas stosowania leku przez matkę. Należy rozważyć również możliwość wystąpienia uczulenia u dzieci matek karmiących i stosujących Cedax, dlatego produkt można zalecić podczas karmienia tylko wtedy, kiedy korzyść przewyższa ryzyko.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu leczniczego Cedax na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem około 3000 pacjentów, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności (3%), biegunka (3%) i ból głowy (2%).

Działania niepożądane zostały wymienione w tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, zgłoszone w czasie badań klinicznych lub podczas obserwacji pacjentów leczonych produktem Cedax po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Kandydoza (jama ustna), zakażenie pochwy
Rzadko	Zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>
Częstość nieznana	Nadkażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Eozynofilia, dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa*, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie

Działania niepożądane, zgłoszone w czasie badań klinicznych lub podczas obserwacji pacjentów leczonych produktem Cedax po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego	
Rzadko	Leukopenia, trombocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, krwotok, pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Zespół choroby posurowiczej; reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, wysypka, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, świąd, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Zaburzenie smaku
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Parestezje, senność U dzieci: hiperkineza
Częstość nieznana	Afazja
Zaburzenia ucha i błędnika	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	U dzieci: pobudzenie, bezsenność
Częstość nieznana	Zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie żołądka, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, dyspepsja, wzdęcia, nietrzymanie kału
Częstość nieznana	Smoliste stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Hiperbilirubinemia*, zwiększenie aktywności AspAT (SGOT), AlAT (SGPT)
Rzadko	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana	Choroby wątroby i dróg żółciowych, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	U dzieci: pieluszkowe zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu U dzieci: krwiomocz Uszkodzenie nerek*, nefropatia polekowa*, cukromocz*, ketonuria*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo rzadko	Zmęczenie U dzieci: drażliwość, dreszcze

- * typowe dla antybiotyków z grupy cefalosporyn i mogą prawdopodobnie wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Cedax

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie obserwowano objawów toksyczności po przypadkowym przedawkowaniu produktu leczniczego Cedax. W razie przedawkowania wskazane może być płukanie żołądka. Nie ma żadnego specyficznego antidotum. Znaczącą ilość produktu leczniczego Cedax można usunąć z krążenia podczas hemodializy. Skuteczność dializy otrzewnowej nie została określona.

U zdrowych, dorosłych ochotników, otrzymujących dawkę do 2 gramów produktu leczniczego Cedax, nie stwierdzono żadnych ciężkich działań niepożądanych. Zarówno stan kliniczny tych osób, jak i wyniki badań laboratoryjnych utrzymywały się w normie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwakacyjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny przeciwbakteryjne, kod ATC: J01 DD 14

Dwuwodzian ceftibutenu jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy cefalosporyn trzeciej generacji. Stosowany jest doustnie. Jego wzór chemiczny to: dwuwodzian (+)-(6R, 7R)-7-[(z)-2-(2-amino-4-tiazolilo)-4-karboksykrotonamido]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2 kwasu karboksylowego. Występuje zarówno w odmianie *cis*, jak i *trans*. Masa cząsteczkowa wynosi 446,43.

Mikrobiologia

Działanie bakteriobójcze ceftibutenu, podobnie jak większości antybiotyków beta-laktamowych, polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii. Ze względu na swoją budowę chemiczną ceftibuten jest bardzo oporny na działanie beta-laktamaz. Wiele drobnoustrojów wytwarzających beta-laktamazy, opornych na działanie penicyliny lub innych cefalosporyn, może być wrażliwych na ceftibuten.

Ceftibuten jest bardzo oporny na penicylinazy plazmidowe i cefalosporynazy. Jednakże nie jest oporny na niektóre cefalosporynazy chromosomalne, wytwarzane przez takie drobnoustroje, jak *Citrobacter*, *Enterobacter* i *Bacteroides*. Tak jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, ceftibutenu nie należy stosować przeciw szczepom opornym na beta-laktamy. Wynika to z ogólnych mechanizmów związanych z transportem przez ścianę komórkową bakterii lub występowaniem białek wiążących penicylinę (PBP – ang. penicillin binding proteins), jak w przypadku opornego na penicylinę *S. pneumoniae*. Ceftibuten w stężeniu wynoszącym 1/4 do 1/2 minimalnego stężenia hamującego (MIC), wiąże się głównie z PBP-3 *E. coli*, powodując tworzenie form nitkowatych. Do lizy dochodzi po

osiągnięciu podwójnej wartości MIC. Minimalne stężenie bakteriobójcze (MBC) antybiotyku dla *E. coli*, wrażliwych i opornych na ampicylinę, jest niemal równe MIC.

Ceftibuten działa *in vitro* i podczas stosowania klinicznego na większość szczepów następujących drobnoustrojów:

bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae (z wyjątkiem szczepów penicylioopornych)

bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae (szczepy beta-laktamazo-dodatnie i -ujemne)

Haemophilus parainfluenzae (szczepy beta-laktamazo-dodatnie i -ujemne)

Moraxella (Branhamella) catarrhalis (z których większość jest beta-laktamazo-dodatnia)

Escherichia coli

Klebsiella spp. (w tym *K. pneumoniae* i *K. oxytoca*)

Proteus (szczepy indolo-dodatnie, w tym *P. vulgaris* i inne szczepy *Proteus spp*)

P. mirabilis

Providencia spp.

Enterobacter spp. (w tym *E. cloacae* i *E. aerogenes*)

Salmonella spp.

Shigella spp.

Ceftibuten działa *in vitro* na większość szczepów następujących drobnoustrojów, chociaż nie ustalono jeszcze skuteczności klinicznej:

bakterie Gram-dodatnie

pacjorkowce grupy C i G

bakterie Gram-ujemne

Brucella

Neisseria

Aeromonas hydrophila

Yersinia enterocolitica

Providencia rettgeri, *Providencia stuartii*

szczepy *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, niewytwarzające w nadmiarze chromosomalnej cefalosporyny

Ceftibuten nie działa na gronkowce, enterokoki, *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* i *Pseudomonas spp.* Ceftibuten słabo działa na większość bakterii beztlenowych, w tym większość rodzajów *Bacteroides*. Izomer *trans* ceftibutenu *in vitro* i *in vivo* nie działa na te same szczepy drobnoustrojów.

Badanie wrażliwości bakterii

Metoda rozcieńczeń w bulionie

Do wyznaczenia minimalnego stężenia hamującego drobnoustroje (MIC) stosuje się metody ilościowe. Wartości MIC umożliwiają oszacowanie wrażliwości bakterii na badany antybiotyk. Wartości MIC należy wyznaczać za pomocą wystandaryzowanej procedury. W procedurach takich wykorzystuje się metodę rozcieńczeniową, ze znormalizowanym stężeniem materiału inokulacyjnego i znormalizowanym stężeniem ceftibutenu w proszku. Wyniki należy interpretować zgodnie z przedstawionymi niżej progami wrażliwości według EUCAST.

Progi wrażliwości MIC według EUCAST

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Wyłącznie szczepy	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>Enterobacteriaceae</i> wyzolowane z dróg moczowych		
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l

Metoda dyfuzyjno-krażkowa

Metody ilościowe, w których mierzy się średnicę stref, także umożliwiają oszacowanie wrażliwości bakterii na badany antybiotyk. W jednej z takich wystandaryzowanych procedur konieczne jest stosowanie znormalizowanych stężeń materiału inokulacyjnego i krążków papierowych nasączonych 30 µg ceftibutenu. Wyniki należy interpretować zgodnie z przedstawionymi niżej programami wrażliwości według EUCAST.

Progi wrażliwości według EUCAST w przypadku metody dyfuzyjno-krażkowej (średnica strefy w mm)

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Wyłącznie szczepy <i>Enterobacteriaceae</i> wyzolowane z dróg moczowych	≥23 mm	<23 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> *	≥25 mm	<25 mm

* Podłoże agarowe Mueller-Hinton z 5% odwłóknionej krwi końskiej i 20 mg/l β-NAD (MH-F)

Kontrola jakości

Podczas stosowania wystandaryzowanych procedur, takich jak metoda rozcieńczeń w bulionie i metoda dyfuzyjno-krażkowa, konieczne jest stosowanie kontrolnych szczepów laboratoryjnych.

Badanie metodą rozcieńczeń w bulionie

Drobnoustrój	Zakresy kontroli jakości [mg/l]	
	Oczekiwana wartość	Zakres
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,25 mg/l	0,12-0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0,03 mg/l	0,016-0,06 mg/l

Badanie metodą dyfuzyjno-krażkową (30 µg ceftibutenu na krążku)

Drobnoustrój	Zakresy kontroli jakości [mm]	
	Oczekiwana wartość	Zakres
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	31 mm	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8486	33 mm	30-36 mm

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Na podstawie odzysku z moczu stwierdzono, że podawany doustnie ceftibuten jest prawie całkowicie wchłaniany w jelicie (≥90%). W jednym z badań stwierdzono, że średnie maksymalne stężenie ceftibutenu w osoczu po doustnym podaniu jednej kapsułki (200 mg) leku wynosiło około 10 µg/ml. Po podaniu jednej kapsułki o mocy 400 mg, średnie maksymalne stężenie wynosiło około 17 µg/ml. Maksymalne stężenie leku w osoczu występowało w 2-3 godziny po doustnym podaniu 200 mg lub 400 mg ceftibutenu. Ceftibuten słabo wiąże się z białkami osocza (62%-64%) i nie jest metabolizowany. Główną pochodną ceftibutenu znajdującą się w krążeniu jest izomer *trans* ceftibutenu, który prawdopodobnie powstaje w wyniku bezpośredniej konwersji ceftibutenu (izomer *cis*). Jego stężenie w moczu i osoczu wynosi około 10% stężenia ceftibutenu lub mniej.

Biodostępność ceftibutenu nie zależy od dawki w zakresie dawek terapeutycznych (≤ 400 mg).

U młodych dorosłych ochotników stężenie ceftibutenu w osoczu osiągało stan stacjonarny po podaniu 5. dawki w schemacie dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnej kumulacji leku po podaniu wielokrotnym.

Okres półtrwania w fazie eliminacji ceftibutenu w osoczu wynosi od 2 do 4 godzin (średnio 2,5 godziny), niezależnie od dawki i schematu podawania.

Jak wykazały badania, ceftibuten łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych. Na podstawie wyników uzyskanych z wykresu zależności stężenia leku od czasu (AUC) stwierdzono, że w płynie surowiczym pęcherzy tworzących się na skórze, stężenie ceftibutenu było równe stężeniu w osoczu lub większe. Ceftibuten przenika do płynu powstającego w uchu środkowym dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego i osiąga stężenie prawie równe stężeniu w osoczu lub większe. Stężenie ceftibutenu w płucach wynosiło w przybliżeniu 40% stężenia w osoczu. W wydzielinie z nosa, tchawicy i oskrzeli, a także w płynie obmywającym oskrzeliki i w ich komórkach, stężenie ceftibutenu wynosiło odpowiednio 46%, 20%, 24%, 6% i 81% stężenia w osoczu.

Z badania u dzieci i młodzieży przebywających w szpitalu wynikało, że biodostępność ceftibutenu wzrasta w zależności od wieku w zakresie od 6 miesięcy do 17 lat. Jednakże kierunek tych zmian nie został potwierdzony w badaniu wykonanym u ochotników.

U ochotników w podeszłym wieku stężenie ceftibutenu w osoczu osiągało stan równowagi przed przyjęciem piątej dawki leku (podawanego co 12 godzin). Średnia wartość AUC w tej populacji była nieznacznie większa niż u młodych dorosłych. Po podaniu wielokrotnym stwierdzano niewielką kumulację leku.

Farmakokinetyka ceftibutenu nie zmieniała się istotnie w przewlekłym zapaleniu wątroby, marskości wątroby, chorobie poalkoholowej wątroby i w innych chorobach wątroby związanych z martwicą komórek wątrobowych.

Pole pod krzywą (AUC) i okres półtrwania ceftibutenu zwiększały się wraz z nasilaniem się niewydolności nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min), AUC i okres półtrwania ceftibutenu był siedmio- do ośmiokrotnie większy niż u osób z prawidłową czynnością nerek. W czasie jednej hemodializy usuwane jest z osocza około 65% ceftibutenu.

Nie stwierdzano ceftibutenu w mleku matek karmiących, którym jednorazowo podano dawkę 200 mg.

Po doustnym podaniu jednej kapsułki produktu leczniczego Cedax (400 mg) wraz z wysokokalorycznym posiłkiem (800 kalorii) zawierającym dużo tłuszczu, zmniejszała się nieco szybkość, ale nie stopień wchłaniania. W przypadku podawania ceftibutenu w zawieszynie wraz z wysokokalorycznym posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu, stwierdzono spowolnienie i zmniejszenie wchłaniania leku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badano działanie ceftibutenu po jednorazowym podaniu młodym oraz dorosłym myszom i szczurom. Wartość LD_{50} wynosiła ≥ 5000 mg/kg mc. u obu gatunków. W jednym badaniu na szczurach LD_{50} wynosiło $> 10\,000$ mg/kg mc. (nie stwierdzono padnięć).

Badania po podaniu jednorazowym i wielokrotnym wykonano na psach i szczurach. Podając lek szczurom w dawce ≤ 1000 mg/kg mc./dobę i psom w dawce ≤ 600 mg/kg mc./dobę doustnie, przez okres do 6 miesięcy, obserwowano minimalne objawy toksyczności.

Ceftibuten nie wykazał działania mutagennego w badaniach genotoksyczności z zastosowaniem testu Amesa i testu Nomi'ego indukowanej częstości mutacji (INF – ang. induced mutation frequency) u bakterii oraz testu aberracji chromosomowych w komórkach ssaków w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Ceftibuten po podaniu doustnym w dawkach do 2000 mg/kg mc./dobę (dawka 222-krotnie większa niż dawka terapeutyczna u dorosłych) nie miał wpływu na płodność i reprodukcję u szczurów. Zdolności reprodukcyjne nie były zaburzone w pokoleniu F₀ i F₁. Czynności związane z rodzeniem i wychowaniem potomstwa były prawidłowe.

Nie wykazano działania teratogennego po doustnym podaniu ceftibutenu w dawkach do 4000 mg/kg mc./dobę szczurom i do 40 mg/kg mc./dobę królikom.

Nie wykonano długoterminowych badań rakotwórczości ceftibutenu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Symetykon
Guma ksantanowa
Krzemu dwutlenek
Tytanu dwutlenek (E 171)
Sodu benzoesan
Aromat wiśniowy
Sacharoza

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Proszek: 2 lata.
Sporządzona zawiesina: 14 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C.
Przechowywanie zawiesiny – patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła, o pojemności 33 ml, umieszczona wraz z miarką w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Charakterystyczny siarkowy zapach proszku przed sporządzeniem zawiesiny, jest typowy dla antybiotyków z grupy cefalosporyn. Po dodaniu wody, produkt w postaci zawiesiny ma zapach wiśniowy.

Sporządzanie zawiesiny doustnej

Butelka 33 ml

Potrząsnąć butelką tak, aby dokładnie rozluźnić znajdujący się w niej proszek, co ułatwi utworzenie zawiesiny. Aby sporządzić zawiesinę doustną, należy napełnić wodą miarkę aż do podziałki (28 ml). Połowę wody należy wlać do butelki, po czym należy zakręcić butelkę, odwrócić do góry dnem i dobrze potrząsnąć. Następnie należy dodać resztę wody do butelki i ponownie energicznie potrząsnąć.

Zawiesina doustna sporządzona zgodnie z instrukcją zawiera 36 mg ceftibutenu w 1 ml (180 mg/5 ml).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3678

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO