

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Седакс 400 mg капсули
Cedax 400 mg capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>Т - 5467, 30.09.2009</u>
Одобрено: <u>38 / 15.06.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 400 mg цефтибутен (*ceftibuten*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули

Капсулите имат матовобяло тяло и безцветна запечатваща лента, и са шамповани с черно мастило. Капачето на капсулата е с надпис "CEDAX".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Седакс е показан за лечение на леки и среднотежки инфекции, причинени от чувствителни към цефтибутен 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.
- **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

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

Възрастни:

Инфекции на горните дихателни пътища: 400 mg еднократно дневно.

Инфекции на долните дихателни пътища: пневмония и бронхит – 400 mg еднократно дневно.

Инфекции на пикочните пътища: 400 mg еднократно дневно.

Деца на възраст над 6 месеца:

За деца и кърмачета над 6-месечна възраст Седакс се предлага под формата на прах за перорална суспензия. За допълнителна информация се консултирайте с кратка характеристика на продукта на Седакс 36 mg/ml прах за перорална суспензия.

Деца над 10-годишна възраст или с тегло над 45 kg, могат да приемат препоръчаната доза за възрастни.

Седакс капсули могат да се приемат независимо от храненето.



Възрастни пациенти с увредена бъбречна функция:

Фармакокинетиката на цефтибутен 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 следващата таблица.

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

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

*Тъй като Седакс капсули се предлагат под формата на 400 mg капсули, при нужда от адаптиране на дозата се препоръчва приложение на Седакс 36 mg/ml прах за перорална суспензия.

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

При пациенти на хемодиализа 2 или 3 пъти седмично, се препоръчва прием на еднократна доза Седакс 400 mg след всяка хемодиализа.

4.3 Противопоказания

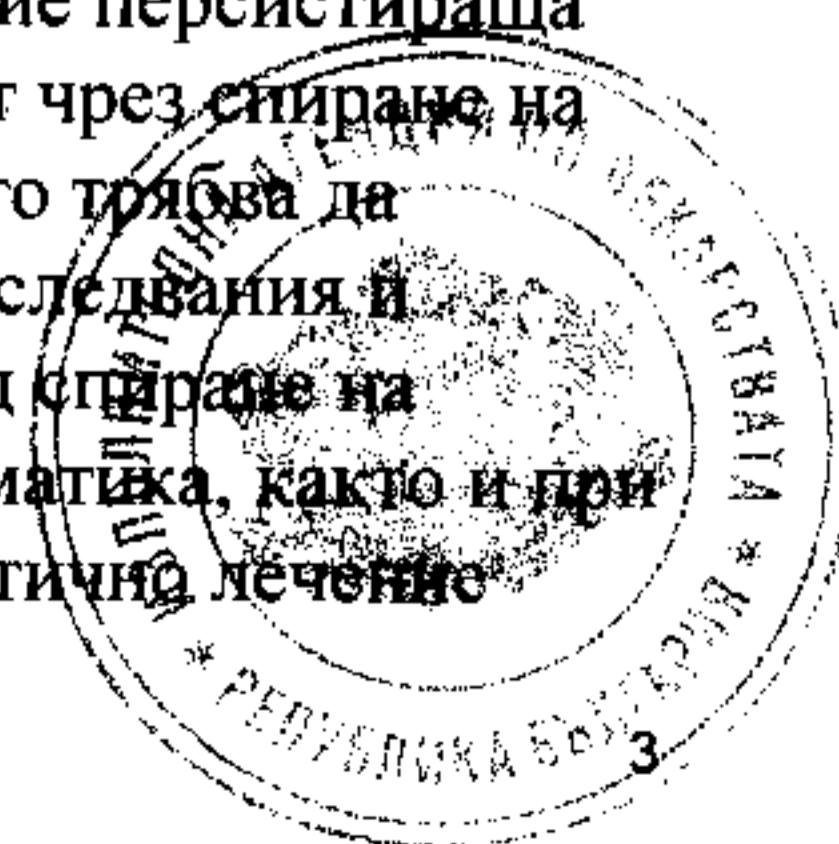
Анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество, към който и да е цефалоспоринов антибиотик, или към някое от помощните вещества.

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 лечение с пеницилин или цефалоспоринови, 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 Седакс, 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).

Продължителното лечение с широкоспектрни 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 широкоспектрни антибиотици като Седакс, 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.

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

Употреба в педиатрията

За деца и кърмачета над 6-месечна възраст Седакс се предлага под формата на прах за перорална суспензия.

Все още няма данни за безопасността и ефикасността на Седакс 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 Седакс с всеки един от следните продукти: алуминиево-магнезиев хидроксид, ранитидин и еднократна интравенозна доза теофилин. Не са наблюдавани значими лекарствени взаимодействия. Въздействието на Седакс 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 Седакс, 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 Седакс да позитивира *in vitro* теста на Coombs, не са показали такова позитивиране дори при концентрации 40 µg/ml. Едновременният прием с храна не влошава ефикасността на капсулите Седакс.

4.6 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 Седакс 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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Седакс 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 със Седакс, 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 със Седакс.

4.9 Предозиране

След случайно предозиране на Седакс не са наблюдавани прояви на токсичност. Може да е показано извършване на стомашен лаваж, но иначе не съществува специфичен антидот. Големи количества Седакс 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. Трето поколение цефалоспорини. АТС код: J01DD 14

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 цефалоспоринови и пеницилинови, с изключение на бета-лактамази, продуцирани от *B. fragilis*.

Цефтибутен се свързва с пеницилин-свързващ протеин (ПСП-3) 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-висока концентрация от MIC.

Минималната бактерицидна концентрация (MBC) както за чувствителни, така и за резистентни на ампицилин *E. coli*, е почти същата като MIC.

Високата бионаличност в извънклетъчната течност осигурява на цефтибутен активност срещу патогени, които са само умерено чувствителни *in vitro* (вж. 5.2 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 MIC) 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.*

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.*

Изследване на чувствителност

Дисково-дифузионен метод: Лабораторните резултати от изследването с един диск, съдържащ 30 µg цефтибутен, трябва да се интерпретират въз основа на следните критерии: зона с диаметър ≥ 21 mm – чувствителни (S); 18-20 mm – умерено чувствителни (MS); ≤ 17 mm – резистентни (R). 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 µg трябва да даде зона с диаметър 29-35 mm за *E. coli* ATCC 25922 и 29-35 mm за *H. influenzae* ATCC 49247.

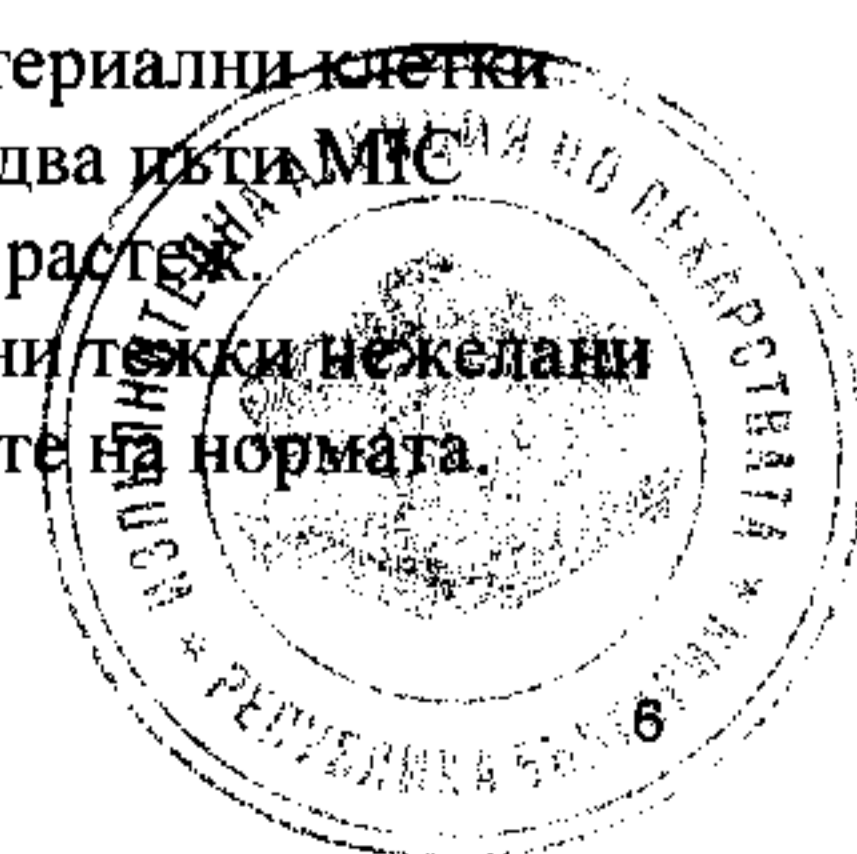
30-микрограмовият диск с цефтибутен трябва да се използва при *in vitro* изследване на всички изолати. Класовият диск (цефалотин) за изследване на чувствителност към цефалоспоринови не е подходящ, понеже неговият спектър е различен от този на цефтибутен.

Микродилуционен метод: Микроорганизмите могат да се смятат за чувствителни към цефтибутен, ако стойността на MIC за цефтибутен е ≤ 8 µg/ml и резистентни, ако MIC е ≥ 32 µg/ml. Микроорганизми с MIC 16 µg/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 µg/ml за *E. coli* ATCC 25922, ≥ 32 µg/ml за *S. aureus* ATCC 29213, и 0,25-1,0 µg/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 със Седакс 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 еднократно са приблизително 17,0 µg/ml (9,5-29,9). При прием на гладно резорбцията е около 90 % от приетата доза. Пероралният прием на Седакс 400 mg капсули с висококалорична (800 килокалории), богата на мазнини храна, намалява леко скоростта на резорбцията (C_{max}) с до 18 %, а степента на резорбция на цефтибутен до 8 %.

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

микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат
магнезиев стеарат

Съставки на капсулата

желатин
полисорбат 80
титанов диоксид
пречистена вода
натриев лаурилсулфат

Съставки на запечатващата лента

желатин
полисорбат 80
пречистена вода



Печатно мастило
фармацевтичен лак
синтетичен черен железен оксид
етиленгликолов моноетиленетер
лецитин
симетикон

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Седакс 400 mg капсули се доставят в сашета, по 5 броя в кутия.

6.6 Указания за употреба

Капсулите трябва да се приемат с вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 9800134

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

25.05.2004 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2009 г.

