

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cedax 400 mg, capsules
Cedax 180 mg/5 ml, poeder voor suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cedax 400 mg, capsules bevat ceftibutendihydraat overeenkomend met 400 mg ceftibuten.

Cedax 180 mg/5 ml, poeder voor suspensie bevat ceftibutendihydraat, na bereiding overeenkomend met 180 mg ceftibuten per 5 ml (36 mg/ml).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules
Poeder voor suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftibuten kan worden toegepast bij licht tot matig ernstige infecties veroorzaakt door stammen van gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1):

- infecties van de bovenste luchtwegen: pharyngitis, tonsillitis, acute sinusitis bij volwassenen; otitis media bij kinderen.
- infecties van de lagere urinewegen: gecompliceerde en ongecompliceerde infecties bij vrouwen en kinderen.

Wegens onvoldoende gegevens is ceftibuten niet geschikt voor de behandeling van hogere urineweginfecties.

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen, bijvoorbeeld nationale aanbevelingen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van anti-microbiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De frequentie en duur van de behandeling is afhankelijk van het type infectie, zoals beschreven in de volgende tabel:

Infectie	Dosis/frequentie	Duur
Acute bacteriële sinusitis	400 mg eenmaal daags	10-14 dagen
Tonsillitis en pharyngitis	400 mg eenmaal daags	10 dagen
Gecompliceerde of ongecompliceerde lagere urineweginfecties bij vrouwen	400 mg eenmaal daags	10-14 dagen

Cedax capsules kan zowel voor als tijdens de maaltijd worden ingenomen. Voor een zo volledig mogelijke absorptie moeten de capsules en de suspensie minstens 2 uur voor de maaltijd worden ingenomen. Indien bijwerkingen van gastro-intestinale aard optreden, kan de eenmalige dosis ook verdeeld worden over twee gelijke doses per dag.

Volwassen patiënten met verminderde nierfunctie

Op basis van studies met een eenmalige dosis werd aangetoond dat de farmacokinetische eigenschappen van Cedax niet dermate worden beïnvloed dat een wijziging van de dosis vereist is, tenzij de waarde van de creatinineklaring lager is dan 50 ml/min. Richtlijnen voor aanpassing van de dosis bij deze patiënten worden in de tabel gegeven.

Tabel

Aanpassing van de dosis of toedieningsfrequentie van Cedax bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie*

Creatinineklaring ml/min	> 50	30-49	5-29
Dosis Cedax/24 uur	400 mg	200 mg	100 mg
Toedieningsfrequentie Cedax 400 mg	om de 24 uur	om de 48 uur	om de 96 uur

* bepaald op basis van een studie met eenmalige dosis.

Bij patiënten die 2 tot 3 maal per week hemodialyse ondergaan, kan één enkele dosis van 400 mg na elke hemodialysebehandeling worden toegediend.

Volwassen patiënten met verminderde leverfunctie

De gebruikelijke dosisaanbevelingen voor volwassenen kunnen worden gevolgd voor patiënten met een verminderde leverfunctie.

Kinderen tot 45 kg

De aanbevolen dosis bedraagt 9 mg/kg/dag van de orale suspensie.

Deze dosis kan toegediend worden in één enkele dagelijkse dosis bij pharyngitis met of zonder tonsillitis, otitis media, gecompliceerde of ongecompliceerde lagere urineweginfecties.

Ouderen (> 65 jaar)

De gebruikelijke dosisaanbevelingen voor volwassenen kunnen worden gevolgd voor patiënten in deze leeftijdscategorie.

4.3 Contra-indicaties

Ceftibuten is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende allergie voor cefalosporines of voor één van de bestanddelen van Cedax.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een aanpassing van de dosis ceftibuten bij patiënten met uitgesproken nierinsufficiëntie is noodzakelijk, evenals bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening).

Ceftibuten moet met voorzichtigheid worden toegediend bij personen met een voorgeschiedenis van gecompliceerde gastro-intestinale aandoeningen, vooral chronische colitis.

Cefalosporines moeten met uiterste voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met bekende of vermoedelijke allergie voor penicilline. Als een allergische reactie op ceftibuten optreedt, dient het gebruik te worden stopgezet en moet een passende behandeling worden ingesteld.

Tijdens en kort na een behandeling met breed-spectrumantibiotica zoals ceftibuten kan een wijziging van de intestinale flora oorzaak zijn van diarree, met inbegrip van pseudomembraneuze colitis tengevolge van het toxine van *Clostridium difficile*. Patiënten kunnen matige tot levensbedreigende diarree vertonen, met of zonder dehydratatie. Indien *C. difficile* is gediagnosticeerd, dient de behandeling met ceftibuten direct te worden gestaakt en de infectie met *C. difficile* te worden behandeld.

Zoals met andere antibiotica kunnen secundaire superinfecties met ongevoelige organismen voorkomen.

Pediatrijsch gebruik: De veiligheid en werkzaamheid van ceftibuten bij kinderen jonger dan 6 maanden werd niet vastgesteld.

Cedax, poeder voor suspensie bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot nu toe werden geen significante geneesmiddeleninteracties gemeld.

De eliminatie van ceftibuten wordt vertraagd bij gelijktijdige inname van probenicide. Zoals bij alle bactericide antibiotica uit de penicilline- en cefalosporinegroep kan gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica de werkzaamheid van ceftibuten antagonistisch beïnvloeden.

De farmacokinetiek van intraveneus toegediend theofylline wordt niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik van ceftibuten. Over eventuele interacties met de absorptie van oraal toegediend theofylline ontbreken gegevens.

Cefalosporines, waaronder ceftibuten, kunnen zelden de protrombine-activiteit doen afnemen, met een verlengde protrombinetijd tot gevolg, in het bijzonder bij patiënten die vooraf gestabiliseerd zijn op orale anticoagulantia therapie. De protrombinetijd of internationaal genormaliseerde ratio (INR) dienen te worden gecontroleerd bij risicopatiënten, en exogene vitamine K dient te worden toegediend zoals voorgeschreven.

Interacties met bekende chemische tests of laboratoriumtests werden niet gemeld. Een vals-positieve directe Coombs-test werd bij gebruik van andere cefalosporines gemeld. De resultaten van proeven met rode cellen van gezonde personen om de invloed van ceftibuten op de directe Coombs-test *in vitro* te onderzoeken, toonden geen positieve reacties, zelfs niet bij concentraties tot 40 mg/ml.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ceftibuten tijdens de zwangerschap om mogelijke schadelijke effecten te beoordelen. Ruime ervaring met het gebruik van cefalosporinen tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor een schadelijk effect op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen het gebruik van ceftibuten tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Ceftibuten kan in kleine hoeveelheden worden uitgescheiden in de moedermelk. Het voordeel van de behandeling voor de moeder dient te worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sporadisch zijn klachten van duizeligheid gemeld tijdens gebruik van ceftibuten. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij deelname aan het verkeer of het gebruiken van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn opgesomd in onderstaande tabel met MedDRA frequenties

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

In klinische studies bij ongeveer 3000 patiënten, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen nausea ($< 3\%$), diarree (3%) en hoofdpijn (2%).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Niet bekend: Superinfectie, *Clostridium difficile* colitis, pseudomembraneuze colitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: Eosinofilie

Soms: Leukopenie, trombocytose

Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, pancytopenie, neutropenie, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Overgevoelighedsreactie, anafylactische reactie, serumziekte

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn

Soms: Convulsies, duizeligheid

Bloedvataandoeningen:

Niet bekend: Hemorragie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: Bronchospasme, dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: Nausea, diarree, dyspepsie

Soms: Gastritis, braken, abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: Rash, urticaria, fotosensibiliteitsreactie, pruritus, angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse

Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: Nierinsufficiëntie, toxische nefropathie, glycosurie, ketonurie

Onderzoeken:

- Vaak: Hemoglobine verlaagd
Soms: Aspartaat aminotransferase verhoogd, alanine aminotransferase verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd
Niet bekend: Verlengde protrombinetijd, verlengde internationaal genormaliseerde ratio, bloed bilirubine verhoogd, positieve directe Coombs-test

4.9 Overdosering

Symptomen

Een accidentele overdosis met Cedax leidde niet tot toxische effecten. Overdosering van cefalosporines kan leiden tot neurologische verschijnselen als encefalopathie, convulsies en coma. Bij gezonde volwassen vrijwilligers die tot 2 gram Cedax in één enkele dosis kregen toegediend, werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen en alle klinische en laboratoriumwaarden lagen binnen de normale grenzen.

Behandeling

Een specifiek antidotum is niet beschikbaar.
Een maagspoeling kan worden uitgevoerd met achterlating van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans.

Significante hoeveelheden ceftibuten kunnen uit de circulatie worden verwijderd door haemodialyse. Het effect van peritoneale dialyse op de eliminatie van ceftibuten is niet vastgesteld.

Pediatrische populatie:

Buikkoliken, diarree en prikkelbaarheid traden op bij sommige jonge kinderen bij doseringen van 18 mg/kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Ceftibuten, het werkzaam bestanddeel, is een semi-synthetisch cefalosporineantibioticum van de derde generatie voor orale toediening.
Farmacotherapeutische groep: J01DD14; derde generatie cefalosporine.

Werkingsmechanisme

Zoals bij de meeste bètalactamantibiotica wordt de bactericide activiteit van ceftibuten veroorzaakt door inhibitie van de synthese van de celwand.

Farmacokinetische/Farmacodynamische relatie

Ceftibuten bindt vooral aan PBP-3 van *E. coli* resulterend in de vorming van filamenteuze vormen bij $\frac{1}{4}$ tot $\frac{1}{2}$ van de minimale remmende concentratie (MRC) en in lysis bij twee maal de MRC. De minimale bactericide concentratie (MBC) voor ampicilline-gevoelige en -resistente *E. coli* is bijna gelijk aan de MRC.

Resistentiemechanisme

Ceftibuten is stabiel tegenover door plasmiden gemedieerde penicillinasen en cefalosporinasen. Het is echter niet stabiel tegenover sommige chromosomale cefalosporinasen die door organismen zoals *Citrobacter*, *Enterobacter* en *Bacteroides* voortgebracht worden. Zoals met andere bètalactamantibiotica dient ceftibuten niet te worden gebruikt tegen stammen die resistent zijn tegen bètalactamantibiotica als gevolg van algemene mechanismen zoals wijzigingen in permeabiliteit of penicilline-bindende-eiwitten (PBP) zoals penicilline-resistente *S. pneumoniae*.

Breepunten

Minimum inhibitory concentration (MIC) breepunten zoals vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn als volgt:

Enterobacteriaceae*	S ≤1 mg/l	R >1 mg/l
Streptococcus A, B, C, Gafgeleid uit gevoeligheid voor benzylpenicillin		
Haemophilus influenzae	S ≤1 mg/l	R >1 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ≤1 mg/l	R >1 mg/l

*alleen voor ongecompliceerde urineweginfecties.

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde species en lokale informatie is gewenst, vooral indien ernstige infecties worden behandeld. Indien noodzakelijk dient er deskundig advies te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van gebruik van het geneesmiddel op zijn minst bij sommige types infecties dubieus is.

Gewoonlijk gevoelige micro-organismen

Aerobe gram-positieve micro-organismen:

Streptokokken uit groep C (benzylpenicilline-gevoelige stammen)

Streptokokken uit groep G (benzylpenicilline-gevoelige stammen)

*Streptococcus pyogenes** (benzylpenicilline-gevoelige stammen).

Aerobe gram-negatieve micro-organismen:

Enterobacter spp. (waaronder *E. cloacae* en *E. aerogenes*) - alleen ongecompliceerde urineweginfecties

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae (zowel beta-lactamase positieve en negatieve stammen)

Haemophilus parainfluenzae (beta-lactamase positief en negatief)

*Klebsiellapneumonia**

*Proteus mirabilis**

Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Citrobacter spp.*

Moraxella catarrhalis

Inherent resistente micro-organismen.

Aerobe gram-positieve micro-organismen:

Staphylococci

Enterococci

Aerobe gram-negatieve micro-organismen:

Acinetobacter

Listeria

Flavobacterium

Pseudomonas spp.

Anaerobe micro-organismen:

Ceftibuten vertoont weinig activiteit tegen de meeste anaërobe micro-organismen, met inbegrip van de meeste *Bacteroides* spp.

* effectiviteit is aangetoond in klinische studies

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gebaseerd op de totale uitscheiding met de urine (cis- en trans-ceftibuten), wordt ceftibuten na orale toediening voor 60 tot 90 % geabsorbeerd.

De inname van 200 mg of 400 mg geeft na 2 à 3 uur piekserumconcentraties van 10 µg/ml respectievelijk 17 µg/ml.

De biologische beschikbaarheid van ceftibuten is binnen het aangegeven therapeutische gebied (≤ 400 mg) dosis-onafhankelijk.

Een calorie- en vetrijke maaltijd vertraagt de absorptie van ceftibuten: C_{\max} wordt met 20–40 % verlaagd en de totale absorptie neemt af met ca. 18 %.

Distributie

Ceftibuten is voor 62 % - 64 % aan de plasmaproteïnen gebonden.

Uit studies blijkt dat ceftibuten gemakkelijk in lichaamsvloten en weefsels doordringt.

De maximale concentraties in blaarvocht zijn tenminste 60 % van de maximale concentraties die in het plasma worden bereikt.

Ceftibuten penetreerde in het vocht van het middenoor bij pediatrie patiënten met acute otitis media en bereikte concentraties van 70 % van de plasmaconcentraties. De concentratie van ceftibuten in de longen is ongeveer 40 % van de plasmaconcentratie. In sputum, neusvocht, tracheale en bronchiale secreties zijn de concentraties respectievelijk < 10 %, gemiddeld 39 %, 27 % en 36 % van de plasmaconcentraties.

Ceftibuten dringt nauwelijks door in prostaatvocht. Gegevens over de ceftibutenconcentratie in pleuravocht, ascites, liquor en nierweefsel bij de mens ontbreken.

Ceftibuten werd niet aangetroffen in de moedermelk bij een detectielimiet van 1 µg/ml. In dierproeven met radio-actief gemerkt ceftibuten is wel excretie met de moedermelk waargenomen.

Metabolisme

Ceftibuten wordt niet gemetaboliseerd.

Het belangrijkste derivaat van ceftibuten in de circulatie, het trans-ceftibuten, blijkt gevormd te worden door rechtstreekse omzetting van ceftibuten (het cis-isomeer). Doorgaans is de concentratie van trans-ceftibuten zowel in plasma als in urine ongeveer 10 % of minder van de totale ceftibutenconcentratie.

Excretie

De plasmahalfwaardetijd van ceftibuten bedraagt 2 tot 4 uur met een gemiddelde van 2,5 uur, ongeacht de dosis of het dosisschema.

Van een enkele dosis ceftibuten wordt 60-70 % onveranderd uitgescheiden in de urine.

De plasmahalfwaardetijd is hoger bij toenemende nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een fysiologische nefrectomie (creatinineklaring minder dan 5 ml/min) is de plasmahalfwaardetijd 7 tot 8 maal groter dan bij normale personen. Een enkele dialysesessie van 4 uur verwijdert ongeveer 65 % ceftibuten uit het plasma.

Er zijn onvoldoende gegevens over de invloed van CAPD.

De farmacokinetiek van ceftibuten wordt niet significant gewijzigd door chronische actieve hepatitis, levercirrose, alcoholische leverziekte of andere leverstoornissen die gepaard gaan met hepatocellulaire necrose.

Ouderen hebben een enigszins verhoogde AUC vergeleken met jong volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules:

Microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat. De gelatinecapsule bevat natriumlaurylsulfaat, titaandioxide als kleurstof en een band van gelatine en polysorbaat 80.

Poeder voor suspensie:

Xanthaangom, sucrose, simethicon, siliciumdioxide, titaandioxide, polysorbaat 80 en natriumbenzoaat als conserveermiddel. De suspensie heeft een kersensmaak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

Cedax 400 mg, capsules: 24 maanden

Cedax 180 mg/5 ml, poeder voor suspensie: 18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Cedax, capsules worden bewaard bij 2°C-25°C.

Cedax, poeder voor suspensie wordt bewaard bij 2°C - 25°C.

De bereide suspensie wordt bewaard in de koelkast (2°C - 8°C), gedurende maximaal 2 weken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cedax 400 mg, capsules: verpakkingen van 5 capsules in blisterverpakking.

Cedax 180 mg/5 ml, poeder voor suspensie: flessen met poeder voor suspensie voor de bereiding van 60 ml en 100 ml. De verpakking bevat een spuit voor eenvoudige dosering.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Capsules:

De capsules moeten ingeslikt worden met een beetje water.

Poeder voor suspensie:

Bereiding van de suspensie: Het poeder eerst loskloppen. Na toevoegen van 50 ml water in twee keer verkrijgt men 60 ml suspensie. Goed schudden na elke toevoeging van water.

Voor de bereiding van 100 ml wordt 84 ml water in twee keer toegevoegd.

Bij de suspensie is een doseerpipet bijgesloten, waarop staat aangegeven hoeveel Cedax per kg lichaamsgewicht toegediend moet worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 15745 (capsules 400 mg)
RVG 15747 (poeder voor suspensie 180 mg/5 ml)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

4 mei 1994

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: november 2010