

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CEDAX 200 mg capsule rigide

CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale

CEDAX 400 mg capsule rigide

CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale

CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### **CEDAX 200 mg capsule rigide**

Principio attivo

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ceftibuten

### **CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale**

Principio attivo

Ogni bustina contiene 200 mg di ceftibuten

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 1,11 g saccarosio e 5,56 mg di sodio benzoato.

### **CEDAX 400 mg capsule rigide**

Principio attivo

Ogni capsula rigida contiene 400 mg di ceftibuten

### **CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale**

Principio attivo

Ogni bustina contiene 400 mg di ceftibuten

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 2,23 g saccarosio e 11,12 mg di sodio benzoato.

### **CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale**

Principio attivo

100 g di granulato contengono 14,40 g di ceftibuten

Eccipienti con effetti noti

Ogni flacone contiene 80,31 g saccarosio e 0,40 g di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Granulato per sospensione orale.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CEDAX è indicato nel trattamento delle infezioni dovute a patogeni sensibili, in particolare:

- **Infezioni delle alte vie respiratorie:** faringiti, tonsilliti, sinusiti, otite media.
- **Infezioni delle basse vie respiratorie:** bronchite, polmonite primaria acquisita in comunità, broncopolmonite.
- **Infezioni delle vie urinarie:** pielite acuta e cronica, cistopielite, cistite, uretrite. Come medicinale di seconda scelta nella uretrite acuta gonococcica non complicata.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### **Adulti:**

*Infezioni delle basse vie respiratorie:* Polmonite: 200 mg due volte/die; bronchite: 400 mg una volta/die.

*Infezioni delle alte vie respiratorie:* 400 mg una volta/die.

*Infezioni delle vie urinarie:* 400 mg una volta/die.

#### **Popolazione pediatrica**

##### **Bambini oltre i 6 mesi di età:**

*Infezioni delle basse vie respiratorie non complicate:* 9,0 mg/kg una volta/die.

*Infezioni delle alte vie aeree (per es. otite media):* 9,0 mg/kg una volta/die.

*Infezioni delle vie urinarie:* 9,0 mg/kg una volta/die.

La dose massima giornaliera nei bambini non deve superare i 400 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età non sono state ancora stabilite.

### Modo di somministrazione

CEDAX granulato per sospensione orale può essere assunto da una a due ore prima o dopo i pasti.

CEDAX capsule rigide può essere assunto senza tener conto dell'orario dei pasti.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altra cefalosporina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

CEDAX non deve essere somministrato in pazienti che hanno manifestato reazioni note serie o acute d'ipersensibilità (anafilassi) verso le penicilline o altri antibiotici betalattamici.

L'esperienza nei bambini al di sotto dei sei mesi di età non è sufficiente a stabilire la sicurezza del principio attivo in questa popolazione di pazienti.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

## 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale marcata o in pazienti soggetti a dialisi il dosaggio di CEDAX può richiedere un aggiustamento. CEDAX è prontamente dializzabile. I pazienti in dialisi devono essere attentamente monitorati, prevedendo la somministrazione di CEDAX immediatamente dopo la dialisi.

La farmacocinetica e la posologia del ceftibuten non vengono influenzate da una modesta alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina compresa tra 50-79 ml/min). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30-49 ml/min la dose giornaliera dovrebbe essere dimezzata. Con valori di clearance della creatinina inferiori è richiesto un ulteriore aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico può rendersi necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti in trattamento dialitico 2/3 volte alla settimana, si consiglia di somministrare una dose singola di CEDAX da 400 mg al termine di ogni trattamento dialitico.

### Gastrointestinale

CEDAX deve essere prescritto con cautela in individui con storia di affezioni gastrointestinali complicate, in particolare colite cronica.

#### *Clostridium difficile*

Durante la terapia con CEDAX e altri antibiotici ad ampio spettro, si può manifestare un'alterazione della flora intestinale con insorgenza di diarrea associata all'antibiotico inclusa la colite pseudomembranosa dovuta alle tossine del *Clostridium difficile*. I pazienti possono presentare diarrea da moderata a grave o mortale, con o senza disidratazione, sia durante che dopo il trattamento con l'antibiotico associato. È importante tener presente questa diagnosi per ogni paziente che presenti diarrea persistente nel corso dell'assunzione o fino a due mesi dopo la somministrazione di CEDAX o di un altro antibiotico a largo spettro. Forme lievi di colite pseudomembranosa rispondono in genere favorevolmente alla semplice interruzione del medicinale. In forme moderate o gravi il trattamento deve includere la sigmoidoscopia, opportune ricerche batteriologiche e la somministrazione di liquidi, elettroliti e proteine. Nei casi in cui la colite non migliori dopo la sospensione del medicinale e nei casi gravi, la somministrazione di vancomicina per via orale costituisce il trattamento di scelta della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* indotta da antibiotici. Devono essere escluse altre cause di colite.

#### Ipersensibilità

Gli antibiotici cefalosporinici devono essere somministrati con estrema cautela a pazienti con allergia conosciuta o sospetta alle penicilline. Circa il 5% dei pazienti con allergia documentata alle penicilline evidenzia reattività crociata agli antibiotici cefalosporinici. Sono state osservate gravi reazioni di ipersensibilità acuta (anafilassi) anche in individui che ricevono penicilline o cefalosporine, e si può osservare un'iper-reattività crociata con anafilassi. Se si osserva una reazione allergica con CEDAX si consiglia di interromperne l'uso e somministrare una terapia appropriata. L'anafilassi grave richiede un appropriato trattamento di emergenza come indicato clinicamente (adrenalina, infusione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di ossigeno, antistaminici, corticosteroidi, altre amine pressorie). Si deve esercitare inoltre estrema cautela quando si somministra CEDAX a pazienti con reazioni allergiche di qualsiasi tipo (ad esempio raffreddore da fieno o asma bronchiale), poiché questi pazienti sono sottoposti ad un maggiore rischio di reazioni d'ipersensibilità gravi. Se durante l'uso di CEDAX si manifestano convulsioni o shock allergico, è necessario sospendere immediatamente la somministrazione di CEDAX ed iniziare tempestivamente l'appropriato trattamento medico.

#### Ematologia

Le cefalosporine, ceftibuten incluso, in rari casi possono diminuire l'attività della protrombina portando ad un prolungamento del tempo di tromboplastina, specialmente in pazienti precedentemente stabilizzati con terapia anticoagulante orale. Il tempo di tromboplastina oppure l'INR (International Normalized Ratio) deve essere monitorato. Se indicato, la vitamina K deve essere somministrata in questi pazienti.

#### Eccipienti

Il granulato contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Il granulato contiene sodio benzoato. Può aumentare il rischio di ittero nei neonati.

All'apertura del flacone o delle bustine si può riscontrare un odore sulfureo che non altera la qualità del prodotto. Dopo ricostituzione, l'odore sulfureo scompare.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione tra CEDAX ed ognuna delle seguenti sostanze: antiacidi ad elevato contenuto di alluminio-magnesio idrossido, ranitidina e teofillina in dose singola somministrata per via endovenosa. Non si sono verificate interazioni significative. Non sono noti gli effetti di CEDAX sui livelli plasmatici e sulla farmacocinetica della teofillina somministrata oralmente.

Le cefalosporine, ceftibuten incluso, in rari casi possono diminuire l'attività della protrombina portando ad un tempo di protrombina prolungato, specialmente in pazienti precedentemente stabilizzati con terapia anticoagulante orale. Il tempo di protrombina deve essere monitorato nei pazienti a rischio, somministrando se necessario vitamina K.

Ad oggi non sono state riportate significative interazioni con altri farmaci. Non sono state osservate con CEDAX interazioni chimiche o con test di laboratorio. È stato riportato con l'uso di altre cefalosporine un falso positivo nel test di Coombs diretto. Tuttavia, i risultati dei test in cui venivano utilizzati eritrociti di volontari sani al fine di valutare la capacità di CEDAX nel provocare reazioni "in vitro" nel test di Coombs diretto, non hanno evidenziato reazioni positive anche fino a concentrazioni di 40 µg/ml.

L'assunzione concomitante di cibo non interferisce con l'efficacia di CEDAX capsule, mentre può ritardare e diminuire l'assorbimento di CEDAX sospensione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili studi controllati ed adeguati sull'uso del medicinale in donne in gravidanza o durante le doglie o il parto. Poiché attualmente non c'è esperienza clinica nell'uso di ceftibuten durante la gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo quando realmente necessario, sotto il diretto controllo del medico. Poiché gli studi sulla riproduzione effettuati negli animali non sempre sono predittivi per gli esseri umani, la somministrazione di CEDAX durante la gravidanza e l'allattamento deve essere valutata in termini di rischio potenziale e beneficio sia per la madre che per il feto.

##### Allattamento

Ceftibuten è escreto nel latte materno, pertanto i lattanti possono manifestare modifiche nella flora intestinale con diarrea e colonizzazione di lieviti, tali da richiedere l'eventuale sospensione dell'allattamento. A causa dello sviluppo di una possibile sensibilizzazione, CEDAX deve essere somministrato durante l'allattamento solo quando i benefici siano maggiori dei rischi.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CEDAX non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, che sono stati condotti su circa 3.000 pazienti, gli effetti avversi più frequentemente riportati sono stati nausea (3%), diarrea (3%) (vedere paragrafo 4.4) e cefalea (2%).

### Tabella delle reazioni avverse

All'interno della classificazione organo-sistemica, gli eventi avversi sono elencati utilizzando le seguenti categorie di frequenza: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o attraverso la sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con CEDAX	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune:	Candidiasi (orale), infezione vaginale
Raro:	Colite da <i>Clostridium difficile</i>
Non nota:	Superinfezione
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Eosinofilia, positività al test di Coombs diretto*, diminuzione dell'emoglobina, prolungamento del tempo di protrombina, aumento dell'INR
Raro:	Leucopenia, trombocitemia, anemia aplastica, anemia emolitica, disturbi emorragici, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota:	Malattia da siero; Reazioni d'ipersensibilità incluse reazione anafilattica, broncospasmo, eruzione cutanea, orticaria, reazione di fotosensibilità, prurito, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune:	Anoressia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto raro:	Nei bambini: agitazione, insonnia
Non nota:	Disturbi psicotici

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Diminuzione del senso del gusto (disgeusia)
Raro:	Convulsioni
Molto raro:	Parestesia, sonnolenza Nei bambini: ipercinesia
Non nota:	Afasia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Molto raro:	Vertigine
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune:	Congestione nasale, dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Nausea, diarrea
Non comune:	Gastrite, vomito, dolore addominale, costipazione, secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza, incontinenza fecale
Non nota:	Melena
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Iperbilirubinemia*, aumento delle AST e delle ALT
Raro:	Aumento della lattato deidrogenasi (LDH) del sangue
Non nota:	Disturbi epatobiliari, ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Nei bambini: dermatite da pannolino
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune:	Disuria Nei bambini: ematuria Compromissione renale*, nefropatia tossica*, glicosuria renale* e chetonuria*
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto raro:	Affaticamento Nei bambini: irritabilità, brividi

\* osservate con altre cefalosporine e che possono manifestarsi con l'uso di CEDAX.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono state riscontrate manifestazioni tossiche a seguito di un accidentale sovradosaggio di CEDAX.

Può essere indicata una lavanda gastrica, non esiste un antidoto specifico. Elevate quantità di CEDAX possono essere rimosse dalla circolazione sanguigna per mezzo dell'emodialisi. Non è stata determinata l'effettiva rimozione effettuata dalla dialisi peritoneale.

In soggetti adulti volontari sani che hanno assunto singole dosi fino a due grammi di CEDAX non sono state osservate reazioni avverse serie e tutti gli esami di laboratorio e clinici hanno mostrato valori normali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici beta-lattamici. Cefalosporine.**

Codice ATC: J01DD14

**CEDAX** è un antibiotico cefalosporinico semisintetico. Il ceftibuten possiede un ampio spettro d'attività battericida nei confronti dei batteri Gram-negativi e batteri Gram-positivi. Il ceftibuten ha dimostrato di possedere un'elevata attività (bassa MIC) contro *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*. È attivo anche nei confronti di *Citrobacter sp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* e *Streptococcus pneumoniae*. I microorganismi sensibili comprendono specie frequentemente coinvolte nelle infezioni delle alte e basse vie respiratorie e nelle infezioni acute e complicate delle vie urinarie. Non è attivo nei confronti di Stafilococchi, Enterococchi o *Pseudomonas spp.* Tuttavia, questi organismi non sono comunemente implicati nelle indicazioni proposte per ceftibuten.

**Attività antibatterica e meccanismo d'azione.** Come per la gran parte degli antibiotici beta-lattamici, l'attività battericida del ceftibuten deriva dall'inibizione della sintesi della parete cellulare. Grazie alla sua struttura chimica il ceftibuten è altamente stabile nei confronti delle beta-lattamasi. Molti microorganismi produttori di beta-lattamasi resistenti alle penicilline o ad altre cefalosporine possono essere inibiti dal ceftibuten. Il ceftibuten è altamente stabile nei confronti delle cefalosporinasi cromosomiche e delle penicillinasi mediate dai plasmidi, tranne per le beta-lattamasi prodotte da *B.fragilis*. Il ceftibuten si lega essenzialmente alle PBP-3 di *E.coli*, dando origine a dosi pari a 1/4-1/2 della concentrazione minima inibente (MIC), alla formazione di forme filamentose, mentre si osserva lisi a dosi pari a 2 volte la MIC. La concentrazione minima battericida (CMB) per *E.coli* sensibile e resistente ad ampicillina è quasi uguale alla MIC. Una elevata biodisponibilità nei liquidi extracellulari consente al ceftibuten di agire su patogeni solo moderatamente sensibili "in vitro" (vedi farmacocinetica).

#### **Test di sensibilità:**

Test di sensibilità di diluizione in brodo

Metodi quantitativi sono usati per determinare le concentrazioni minime inibenti (MIC) antimicrobiche. Queste MIC forniscono delle stime sulla sensibilità dei batteri ai composti antimicrobici. Le MIC devono essere determinate usando una procedura standardizzata. Le procedure standardizzate si basano su un metodo di diluizione con concentrazioni di inoculo standardizzate e concentrazioni di ceftibuten polvere

standardizzate. Procedure standardizzate e criteri interpretativi (breakpoint) sono fornite dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; documento M07-A9) come anche dal European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). I valori delle MIC devono essere interpretati in base ai breakpoint stabiliti dal CLSI (Tabella 1) o dall'EUCAST (Tabella 2).

**Tabella 1: CLSI MIC Breakpoint**

Organismo	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l*	16 mg/l*	≥ 32 mg/l*
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>H. parainfluenzae</i> ***	≤ 2 mg/l**	—	—

\*si applica soltanto a isolati del tratto urinario.

\*\*Per alcune combinazioni organismo/antimicrobico, l'assenza o la rara insorgenza di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati diverse da "sensibile". Per i ceppi indicativi di una categoria "non sensibile", l'identificazione dell'organismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati (M100-S23).

\*\*\**Haemophilus* spp. devono essere testate nell'*Haemophilus* Test Medium (HTM).

**Tabella 2: EUCAST MIC Breakpoint**

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l

### Sensibilità di diffusione su disco

Anche i metodi quantitativi che richiedono una misurazione dei diametri della zona forniscono delle stime sulla sensibilità dei batteri ai composti antimicrobici. Una tale procedura standardizzata richiede l'uso di concentrazioni di inoculo standardizzate e dischi di carta impregnati con 30 mcg di ceftibuten. I risultati devono essere interpretati in base ai breakpoint di diffusione su disco del CLSI (Tabella 3) o dell'EUCAST (Tabella 4).

**Tabella 3: Breakpoint per la diffusione su disco del CLSI (diametro della zona in mm)**

Organismo	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> *	≥ 21 mm*	18-20 mm*	≤ 17 mm*
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>H. parainfluenzae</i> ***	≥ 28 mm**	—	—

\*si applica soltanto a isolati del tratto urinario.

\*\*Per alcune combinazioni organismo/antimicrobico, l'assenza o la rara insorgenza di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati diverse da "sensibile". Per i ceppi indicativi di una categoria "non sensibile", l'identificazione dell'organismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati (M100-S23).



\*\*\*Haemophilus spp. devono essere testate nell'Haemophilus Test Medium (HTM).

Per streptococchi del gruppo A soltanto un isolato che è sensibile alla penicillina (diametro della zona  $\geq 24$  mm usando un disco da 10 unità) può essere considerato sensibile a ceftibuten quando usato per un'indicazione approvata.

Tabella 4: Breakpoint di diffusione su disco dell'EUCAST (diametro della zona in mm)

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	$\geq 23$ mm	$< 23$ mm
<i>Haemophilus influenzae</i> *	$\geq 25$ mm	$< 25$ mm

\*uso di Mueller Hinton agar con sangue defibrinato di cavallo al 5% e 20 mg/l di  $\beta$ -NAD (MH-F)

#### Controllo di qualità

Le procedure standardizzate, quali i test di diluizione in brodo e di diffusione su disco, richiedono l'utilizzo di ceppi per il controllo di qualità di laboratorio.

Gli intervalli del controllo di qualità sono stati approvati dal CLSI (Tabella 5 test della diluizione in brodo; Tabella 6 test della diffusione su disco) e dall'EUCAST (Tabella 7 test della diluizione in brodo; Tabella 8 test della diffusione su disco).

Tabella 5: Intervalli del controllo di qualità del CLSI per il test della diluizione in brodo

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mg/l)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12-0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,25-1 mg/l

Tabella 6: Intervalli del controllo di qualità del CLSI per il test di diffusione su disco (disco da 30 mcg di ceftibuten)

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	29-36 mm

Tabella 7: Intervalli del controllo di qualità dell'EUCAST per il test della diluizione in brodo

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mg/l)	
	Target	Range
<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

Tabella 8: Intervalli del controllo di qualità dell'EUCAST per il test di diffusione su disco (disco da 30 mcg di ceftibuten)

Organismo	Intervalli del controllo di qualità (mm)	
	Target	Range
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	31	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468	33	30-36 mm

**Attività antibatterica "in vitro"**: il ceftibuten evidenzia una spiccata attività battericida; il numero delle cellule batteriche vive declina nettamente a concentrazioni pari al 50% o più della MIC; a concentrazioni pari a 2 volte la MIC la mortalità è del 99,9% con nessuna ricrescita osservata nelle 24 ore.

Nei volontari sani trattati con dosi fino a 2 g di **CEDAX**, non sono stati osservati effetti collaterali gravi e tutti i parametri di laboratorio sono rimasti entro i limiti normali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le dosi somministrate oralmente sono ben assorbite, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 2-3 ore. Il picco medio plasmatico dopo somministrazione orale di una dose singola di 200 mg è pari a 9,9 mcg/ml (range: 7,7-11,9 mcg/ml); mentre dopo somministrazione di una dose orale singola di 400 mg il picco medio plasmatico è circa pari a 17,0 mcg/ml (range: 9,5-29,9). Quando somministrato in assenza di cibo, l'assorbimento è intorno al 90% della dose, valutato sulla base del recupero urinario.

La somministrazione orale di 400 mg di **CEDAX** capsule con un pasto ad alto contenuto calorico (800 calorie) e ricco di lipidi rallenta ma non diminuisce l'assorbimento di ceftibuten, mentre, come dimostrato da alcuni studi, rallenta e diminuisce l'assorbimento di **CEDAX** sospensione. Il ceftibuten penetra facilmente nei fluidi interstiziali, raggiungendo concentrazioni simili a quelle sieriche, che si mantengono più a lungo. Il metabolita principale, trans-ceftibuten, che possiede una attività antibiotica 8 volte inferiore al ceftibuten, rappresenta il 7,2-9,2% della quantità di farmaco totale escreto. Il ceftibuten è escreto per via renale e il 62-68% della dose somministrata viene escreta in forma immodificata nelle urine. La clearance renale è quasi identica alla clearance totale, indicando che il ceftibuten viene eliminato principalmente per via renale. L'emivita del ceftibuten in soggetti sani è di circa 2-2,3 ore. In soggetti con modesta alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina da 30 a 49 ml/min) la emivita plasmatica media è prolungata a 7,1 ore. Il farmaco è dializzabile sia con l'emodialisi che con la dialisi peritoneale in quantità pari al 65% della dose.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il ceftibuten evidenzia una tossicità molto bassa quando somministrato ad animali da laboratorio a dosi da 250 a 1.000 volte più alte della dose utilizzata nell'uomo. Diversamente da altre cefalosporine il ceftibuten non evidenzia nefrotossicità se somministrato i.v. a dosi di 1.000 mg/kg ai conigli. Il ceftibuten ha un legame proteico dell'80% circa nelle scimmie, del 30% circa nel ratto, del 17% circa nel topo e del 65% circa nell'uomo. Il

ceftibuten non evidenzia un rilevante potenziale antigenico. Il ceftibuten non evidenzia alcun effetto "disulfiram-like" nei ratti, mentre evidenzia una tossicità acuta e cronica molto bassa nel ratto e nel cane alle dosi studiate (tossicità acuta: ratto 5.000-10.000 mg/kg - cane 2.500-5.000 mg/kg; tossicità cronica: ratto 100-1.000 mg/kg - cane 150-600 mg/kg). Il ceftibuten non altera il ciclo sessuale e la capacità riproduttiva sia dei ratti sia della loro progenie. Il ceftibuten non evidenzia alcun effetto teratogeno nei ratti fino a 4.000 mg/kg/die e nei conigli fino a 40 mg/kg/die così come non induce effetti mutageni in tutti i test presi in esame.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **CEDAX 200 mg capsule rigide**

Cellulosa microcristallina, Sodio amidoglicolato, Magnesio stearato.

*Componenti della capsula:* Gelatina, Titanio diossido, Sodio laurilsolfato.

*Componenti della banda di sigillatura:* Gelatina, Polisorbato 80.

#### **CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale**

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

#### **CEDAX 400 mg capsule rigide**

Cellulosa microcristallina, Sodio amidoglicolato, Magnesio stearato.

*Componenti della capsula:* Gelatina, Titanio diossido, Sodio laurilsolfato.

*Componenti della banda di sigillatura:* Gelatina, Polisorbato 80.

#### **CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale**

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

#### **CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale**

Polisorbato 80, Simeticone, Gomma xanthano, Silice colloidale anidra, Aroma ciliegia, Titanio diossido, Sodio benzoato (E211), Saccarosio.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### **A confezionamento integro**

CEDAX 200 mg capsule rigide: 2 anni

CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale: 18 mesi

CEDAX 400 mg capsule rigide: 2 anni

CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale: 18 mesi

CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale, flacone: 18 mesi

#### **Dopo ricostituzione**

Sospensione ricostituita: 14 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

CEDAX 200 mg capsule rigide - 6 capsule rigide in blister

CEDAX 200 mg capsule rigide - 12 capsule rigide in blister

CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale - 6 bustine

CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale - 12 bustine

CEDAX 400 mg capsule rigide - 4 capsule rigide in blister

CEDAX 400 mg capsule rigide - 6 capsule rigide  
CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale - 4 bustine  
CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale - 6 bustine  
CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale - 1 flacone  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

*Capsule:* le capsule devono essere inghiottite con un po' di acqua.

*Bustine:* il contenuto delle bustine deve essere disperso in una piccola quantità d'acqua e bevuto subito.

*Preparazione della sospensione orale:* Agitare il flacone prima di aggiungere l'acqua per favorire la dispersione del granulato. Riempire di acqua il misuratore annesso fino alla tacca "livello acqua" incisa sullo stesso. Aggiungere metà di questa acqua nel flacone, chiuderlo, capovolgerlo ed agitarlo vigorosamente. Aggiungere nel flacone l'acqua rimasta nel misuratore, chiudere e agitare vigorosamente fino ad ottenere una completa dispersione del granulato. Dopo ricostituzione, la sospensione è stabile per 14 giorni. Agitare la sospensione prima di ogni somministrazione.

15 g di granulato, dispersi nella quantità prevista di acqua, forniscono 60 ml di sospensione contenente 36 mg/ml di ceftibuten.

Dopo la ricostituzione della sospensione, procedere come segue:

- 1) Sfilare il cappuccio protettivo colorato del dosatore;
- 2) Inserire il dosatore fino in fondo al flacone;
- 3) Aspirare la sospensione tirando solo l'apposito pistone graduato fino al raggiungimento della tacca corrispondente al peso del bambino.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD Italia S.r.l.  
Via Vitorchiano, 151  
00189 Roma

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CEDAX 200 mg capsule rigide - 6 capsule rigide	027849064
CEDAX 200 mg capsule rigide - 12 capsule rigide	027849165
CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale - 6 bustine	027849088
CEDAX 200 mg granulato per sospensione orale - 12 bustine	027849177
CEDAX 400 mg capsule rigide - 4 capsule rigide	027849076
CEDAX 400 mg capsule rigide - 6 capsule rigide	027849140
CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale - 4 bustine	027849090
CEDAX 400 mg granulato per sospensione orale - 6 bustine	027849153
CEDAX 36 mg/ml granulato per sospensione orale - 1 flacone	027849102

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 febbraio 1992

Data del rinnovo più recente: marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco