

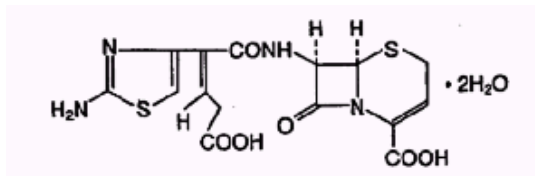
1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

CEDAX (ceftibuteno cápsulas) y (ceftibuteno polvo para suspensión oral) contienen el ingrediente activo ceftibuteno como dihidrato de ceftibuteno. El dihidrato de ceftibuteno es un antibiótico cefalosporínico semisintético para administración oral.

1.1 SUBSTANCIA ACTIVA

Nombre químico: (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-4-carboxicrotonamido]-8-oxo-5-tia-l-azabicyclo [4.2.0] act-2-eno-2- ácido carboxílico, dihidrato.

La fórmula estructural de ceftibuteno es:



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄N₄O₆S₂•2H₂O

1.2 PRODUCTO FARMACÉUTICO

CEDAX® 400 mg CÁPSULAS contiene ceftibuteno dihidrato equivalente a 400 mg de ceftibuteno. Los ingredientes contenidos en la formulación de cápsula son estearato de magnesio, celulosa microcristalina y glicolato de almidón sódico. La cubierta de la cápsula de gelatina contiene dióxido de titanio como agente colorante.

CEDAX® 180 mg/ 5 mL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL después de la reconstitución contiene ceftibuteno dihidrato equivalente a 180 mg de ceftibuteno por 5 mL. CEDAX® suspensión oral tiene sabor a cereza y contiene los ingredientes inactivos polisorbato 80, dióxido de silicio, simeticona, benzoato de sodio, sacarosa 803,14 mg/g, dióxido de titanio y goma de xantano.

2 INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Acción: La actividad bactericida de ceftibuteno se deriva de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Debido a su estructura química, ceftibuteno es altamente estable a las beta-lactamasas. Muchos microorganismos productores de beta-lactamasas, que son resistentes a las penicilinas u otras cefalosporinas, pueden ser inhibidos por ceftibuteno.

El Ceftibuteno es un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (de 3ra.

generación), con actividad bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante la unión y la inactivación de la enzima transpeptidasa involucrada en el proceso. Esta acción genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

Ceftibuteno es altamente estable frente a penicilinasas y cefalosporinasas mediadas por plásmidos. Sin embargo, no es estable frente a algunas cefalosporinasas mediadas cromosómicamente en organismos tales como *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Bacteroides*. Al igual que con otros agentes beta-lactámicos, ceftibuteno no se debe usar contra cepas resistentes a los beta-lactámicos, debido a mecanismos generales tales como cambios en la permeabilidad o proteínas de unión a penicilina (PBP), como *S. pneumoniae*

resistente a penicilina. Ceftibuteno se une preferentemente a PBP-3 de *E. coli*, con el resultado de la formación de formas filamentosas en 1/4 a 1/2 la concentración inhibitoria mínima (CIM), y lisis a dos veces la CIM. La concentración bactericida mínima (CBM) para *E. coli* sensible y resistente a ampicilina es casi igual a la CIM.

Microbiología Ceftibuteno ha exhibido actividad in vitro y en infecciones clínicas contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos Gram-positivos *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (excepto cepas resistentes a penicilina); microorganismos Gram-negativos *Haemophilus influenzae* (cepas beta-lactamasa positivas y negativas); *Haemophilus parainfluenzae* (cepas beta-lactamasa positivas y negativas); *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (la mayoría de los cuales son beta-lactamasa positivas); *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp. (incluyendo *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*); *Proteus* spp (incluyendo *P. vulgaris*), así como otras especies de *Proteaceae*, es decir, *Providencia*; *P. mirabilis*[4]; *Enterobacter* spp. (incluyendo *E. cloacae* y *E. aerogenes*); *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.

Ceftibuteno ha demostrado actividad in vitro contra la mayoría de cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la eficacia clínica no se ha establecido, microorganismos Gram-positivos: estreptococos Grupo C y Grupo G. Microorganismos gramnegativos: *Brucella*, *Neisseria*, *Aeromonas hidrofília*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* y cepas de *Citrobacter*, *Morganella* y *Serratia* que no hiperproducen cefalosporinasas cromosómicas.

Ceftibuteno es inactivo contra *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* y *Pseudomonas* spp. Ceftibuteno muestra poca actividad frente a la mayoría de los anaerobios, incluyendo la mayoría de las especies de *Bacteroides*. Ceftibuteno-trans es microbiológicamente inactivo in vitro e in vivo contra estas mismas cepas.

Prueba de Susceptibilidad:

Prueba de Susceptibilidad por Dilución en Caldo

Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antimicrobianas. Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a compuestos antimicrobianos. Las CIM deben determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de ceftibuteno polvo. Los procedimientos estandarizados y los criterios interpretativos (puntos de corte) están disponibles del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI; documento M07-A9). Así como del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST).

Los valores de las CIM se deben interpretar de acuerdo con los puntos de corte de CLSI (Tabla 1) o de EUCAST (Tabla 2).

Tabla 1: CLSI MIC puntos de corte

Organismo	Susceptible	Intermedio	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/L*	16 mg/L*	≥ 32 mg/L*
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>H. parainfluenzae</i> ***	≤ 2 mg/L**	—	—

* Sólo se aplica a los aislados de las vías urinarias

** Para algunas combinaciones organismo / antimicrobianos, la ausencia o la rara aparición de cepas resistentes impide definir cualquier resultado de las categorías que no sean "susceptibles". Para cepas sugerentes de una categoría "no susceptible", se deben confirmar la identificación del organismo y los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. (M100-S23)

*** Haemophilus spp. debe ser probado en Haemophilus Medium Test (HTM)

Tabla 2: EUCAST MIC puntos de corte :

Organismo	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	≤ 1mg/L	> 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L

Susceptibilidad por Difusión en Disco

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de diámetros de zona también proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estandarizados requiere el uso de concentraciones de inóculo estandarizadas y discos de papel impregnados con 30 µg de ceftibuteno. Los resultados deben ser interpretados de acuerdo con los puntos de corte del CLSI (Tabla 3) o EUCAST (Tabla 4) para difusión en disco.

Tabla 3: CLSI Discos de Difusión puntos de corte (Zona diámetro en mm)

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

* Sólo se aplica a los aislados de las vías urinarias

** Para algunas combinaciones organismo / antimicrobianos, la ausencia o la rara aparición de cepas resistentes impide definir cualquier resultado de las categorías que no sean "susceptibles". Para cepas sugerentes de una categoría "no susceptible", se deben confirmar la identificación del organismo y los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. (M100-S23)

*** Haemophilus spp. debe ser probado en Haemophilus Medium Test (HTM)

Para estreptococos del grupo A de sólo un aislado que es susceptible a la penicilina (diámetro de la zona >= 24 mm utilizando un disco de 10 unidad) puede considerarse susceptible a ceftibuteno cuando se utiliza para una indicación aprobada.

Tabla 4: EUCAST Discos de Difusión puntos de corte (Zona diámetro en mm)

Organismo	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> UTI solamente	≥ 23 mm	< 23 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> *	≥ 25 mm	< 25 mm

* Uso agar Mueller Hinton con 5% de sangre de caballo desfibrinada y 20 mg / L β -NAD (MH-F)

Control de calidad

Los procedimientos estandarizados, como las pruebas de dilución en caldo y de difusión en disco, requieren el uso de cepas de control de calidad del laboratorio. Los rangos de control de calidad han sido aprobados por el CLSI (Tabla 5, pruebas de dilución en caldo; Tabla 6, pruebas de difusión en disco), y por EUCAST (Tabla 7, pruebas de dilución en caldo; Tabla 8, pruebas de difusión en disco).

Tabla 5: CLSI Rangos de Control de Calidad para Pruebas de dilución de Caldos

Organismo	Rangos de Control de Calidad (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

Tabla 6: CLSI Rangos de Control de Calidad para Pruebas de Discos de Difusión (30 mcg ceftibuteno por disco)

Organismo	Rangos de Control de Calidad (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	29-36 mm

Tabla 7: EUCAST Rangos de Control de Calidad para Pruebas de dilución de Caldos

Organismo	Rangos de Control de Calidad (mg/L)	
	Objetivo	Rango
<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

Tabla 8: EUCAST Rangos de Control de Calidad para Pruebas de Discos de Difusión (30 mcg ceftibuteno por disco)

Organismo	Rangos de Control de Calidad (mm)	
	Objetivo	Rango

<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	31	27-35 mm
<i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8486	33	30-36 mm

Datos preclínicos sobre seguridad: Los efectos de dosis orales únicas de ceftibuteno se observaron en ratones y ratas juveniles y adultos. La DL₅₀ fue > 5.000 mg/kg en ambas especies; en un estudio en ratas, la DL₅₀ fue > 10.000 mg/kg (no se reportaron muertes).

Se efectuaron estudios de dosis únicas y repetidas de ceftibuteno en ratas y perros. Cuando se administró por vía oral hasta por seis meses, se observó una toxicidad mínima en ratas a dosis <1.000 mg/kg/día y en perros a dosis < 600 mg/kg/día.

Ceftibuteno no exhibió ningún potencial mutagénico en los estudios de toxicidad genética, incluyendo la prueba de Ames en placa y la prueba IMF de Noumi en bacterias, y en pruebas in vitro e in vivo de aberraciones cromosómicas en células de mamífero.

Ceftibuteno a dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día (222 veces la dosis terapéutica en adultos) no afectó la fertilidad ni la reproducción en ratas. El comportamiento reproductivo fue normal en las generaciones F0 y F1. El parto y el comportamiento de las crías fueron normales.

Los estudios teratogénicos realizados en ratas y conejos a dosis orales de hasta 4.000 mg/kg/día y 40 mg/kg/día, respectivamente, no revelaron evidencia de malformaciones fetales debidas a ceftibuteno.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ceftibuteno.

3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Ceftibuteno, administrado por vía oral, se absorbe completamente ($\geq 90\%$), con base en la recuperación urinaria. En un estudio, la concentración plasmática máxima media después de la administración oral de una sola cápsula de 200 mg de ceftibuteno fue aproximadamente 10 mg/mL; para una sola cápsula de 400 mg, la concentración plasmática máxima media fue aproximadamente 17 mg/mL. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurrieron entre 2 y 3 horas después de la administración oral de una sola cápsula de 200 mg o 400 mg. Ceftibuteno solo se une moderadamente (62% a 64%) a las proteínas plasmáticas y no es metabolizado. El principal compuesto circulante derivado de ceftibuteno, ceftibuteno-trans, es formado por conversión directa de ceftibuteno (forma cis). En general, en ya sea en plasma o en orina, la concentración de ceftibuteno-trans es de aproximadamente 10% o menos de la concentración de ceftibuteno.

La biodisponibilidad de ceftibuteno es independiente de la dosis dentro del rango indicado de dosis terapéuticas (≤ 400 mg).

En voluntarios adultos jóvenes, las concentraciones plasmáticas de ceftibuteno alcanzan el estado estacionario a la quinta dosis de un régimen de dosificación cada 12 horas. No se produce acumulación apreciable de la dosis con la dosificación múltiple.

La vida media de eliminación plasmática de ceftibuteno varía de dos a cuatro horas, con una media de 2,5 horas, independientemente de la dosis o del régimen de dosificación.

Ceftibuteno es eliminado sin cambios en una proporción de 39% por vía renal y 56% por las heces en 24 horas.

Los estudios demuestran que ceftibuteno penetra fácilmente en los fluidos y tejidos del cuerpo. En el líquido de ampollas de la piel, las concentraciones de ceftibuteno fueron similares o mayores a las del plasma, sobre la base de los datos de las áreas bajo la curva de concentración-tiempo (ABC). Ceftibuteno penetró en el líquido del oído medio de pacientes pediátricos con otitis media aguda, alcanzando concentraciones aproximadamente iguales o mayores que las observadas en plasma. Las concentraciones

pulmonares de ceftibuteno fueron aproximadamente 40% de las concentraciones plasmáticas. En secreción nasal, secreción traqueal, secreción bronquial, fluido de lavado alveolar bronquial y su sedimento de células, las concentraciones fueron aproximadamente 46%, 20%, 24%, 6% y 81% de las concentraciones plasmáticas, respectivamente.

Aunque un estudio en pacientes pediátricos hospitalizados sugirió un aumento relacionado con la edad en la biodisponibilidad de ceftibuteno en el rango de edad de 6 meses a 17 años, esta tendencia no fue confirmada en voluntarios pediátricos.

En voluntarios geriátricos, las concentraciones de ceftibuteno alcanzaron el estado estacionario a la quinta dosis cada 12 horas. El ABC promedio en esta población fue ligeramente superior al ABC promedio en los adultos jóvenes. Solo hubo una ligera acumulación de la droga con dosis múltiples en la población anciana.

La farmacocinética de ceftibuteno no se altera sustancialmente por la presencia de hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, enfermedad hepática alcohólica u otros desórdenes hepáticos asociados con necrosis hepatocelular.

El ABC y vida media plasmática de ceftibuteno aumentan con una mayor severidad de la insuficiencia renal. En pacientes fisiológicamente anéfricos (depuración de creatinina < 5 mL/min), el ABC y la vida media eran siete a ocho veces mayores que en los sujetos normales. Un solo procedimiento de hemodiálisis eliminó aproximadamente 65% de ceftibuteno en plasma.

Ceftibuteno no se ha detectado en la leche de madres lactantes después de dosis orales únicas de 200 mg.

La administración oral de 400 mg de CEDAX Cápsulas con una comida de altas calorías (800 calorías), rica en grasas disminuyó ligeramente la velocidad, pero no la extensión de la absorción de ceftibuteno. Sin embargo, de acuerdo con los resultados del estudio, se documentó una disminución de la velocidad y la extensión de la absorción de ceftibuteno suspensión después de una comida de altas calorías, rica en grasas.

4 INDICACIONES

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CEDAX está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por cepas de microorganismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio superior incluyendo las siguientes infecciones específicas faringitis, amigdalitis y fiebre escarlatina en adultos y/o niños; sinusitis aguda en adultos; otitis media en niños y adultos.

Infecciones del tracto respiratorio inferior en adultos, incluyendo episodios de bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía aguda en pacientes considerados apropiadamente para la terapia oral, por ejemplo, los que tienen principalmente infecciones adquiridas en la comunidad.

Infecciones del tracto urinario en adultos y niños, tanto infecciones complicadas como no complicadas.

Enteritis y gastroenteritis en niños, tanto en infecciones complicadas como no complicadas causadas por *Salmonella*, *Shigella* o *E. coli*. CEDAX no ha demostrado actividad contra especies de *Campylobacter* o *Yersinia*.

5 INFORMACIÓN BÁSICA CORPORATIVA DE SEGURIDAD

5.1 CONTRAINDICACIONES

CEDAX está contraindicado en pacientes con alergia conocida a las cefalosporinas, otros antibióticos beta-lactámicos o a cualquier

componente de CEDAX.

5.2 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente el funcionamiento renal, hepático y hematológico de los pacientes

La dosificación de CEDAX puede requerir un ajuste en los pacientes con insuficiencia renal marcada, así como en los pacientes sometidos a diálisis. CEDAX es fácilmente dializable. Los pacientes en diálisis deben ser monitoreados estrechamente, y la administración de CEDAX debe ser programada para que se haga inmediatamente después de la diálisis.

CEDAX se debe prescribir con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal complicada, particularmente colitis crónica.

En las terapias con cefalosporinas se han reportado casos serios y en ocasiones fatales de anafilaxia. Por lo tanto, antes de iniciar un tratamiento con ceftibuteno se debe investigar cuidadosamente la ocurrencia previa de hipersensibilidad en el paciente a los antibióticos beta-lactámicos u otros medicamentos.

Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con extrema precaución en pacientes con alergia conocida o sospechada a las penicilinas. Aproximadamente 5% de los pacientes con experiencia documentada de reactividad cruzada de alergia a la penicilina con los antibióticos cefalosporínicos. También se han reportado reacciones agudas y serias de hipersensibilidad (anafilaxia) en individuos que reciben penicilinas y cefalosporinas, y se ha sabido que ocurre hiperreactividad cruzada con anafilaxia. Si ocurre una reacción alérgica a CEDAX, descontinúe el uso y administre una terapia apropiada. La anafilaxia seria requiere tratamiento de emergencia apropiado según esté indicado clínicamente. Durante la terapia con CEDAX y otros antibióticos de amplio espectro, la alteración de la flora intestinal puede devenir en diarrea asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa debido a la toxina de *Clostridium difficile*. Los pacientes pueden experimentar diarrea moderada a severa o amenazante de la vida, con o sin deshidratación, bien durante o después del tratamiento con el antibiótico asociado. Es importante considerar este diagnóstico en cualquier paciente que tenga diarrea persistente mientras toma CEDAX o cualquier antibiótico de amplio espectro.

Los pacientes deben ser instruidos para discontinuar el tratamiento inmediatamente y buscar asistencia médica en caso de manifestación repentina de: erupción generalizada u otras reacciones cutáneas, inflamación de los párpados, nariz, boca o garganta y dificultad para respirar, ya que puede ser el inicio de una reacción de hipersensibilidad. El mismo procedimiento se debe seguir ante la ocurrencia de una diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre, debido a la posibilidad de una infección causada por *Clostridium difficile*.

El uso prolongado puede producir el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos raros de prolongación del tiempo de protrombina y de hipoprotrombinemia con algunas cefalosporinas, se recomienda prestar especial atención a esta posibilidad en pacientes con terapia anticoagulante oral que requieren una cefalosporina y monitorear regularmente el Cociente Internacional Normalizado (INR).

Los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de no alterar la dosis ni detener el tratamiento antes del tiempo prescrito, aunque los síntomas de la infección hayan desaparecido.

Sacarosa Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Este producto contiene sacarosa, adminístrese con precaución en pacientes diabéticos.

Uso pediátrico – La seguridad y la eficacia de CEDAX en lactantes menores de seis meses de edad no han sido establecidas.

Embarazo y lactancia - No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas o durante el trabajo de parto y el parto. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, la administración de CEDAX durante tales situaciones clínicas debe sopesarse en términos de riesgo potencial y beneficios tanto para la madre como para el feto.

CEDAX no se ha detectado en la leche de madres lactantes.

No se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia; su uso en este período dependerá de la evaluación del balance riesgo -beneficio.

5.3 EFECTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos en aproximadamente 3.000 pacientes, CEDAX fue generalmente seguro y bien tolerado, y la mayoría de los efectos adversos observados fueron moderados y de naturaleza transitoria, y raros a muy raros en frecuencia.

Los efectos adversos reportados más frecuentemente fueron náuseas (3%), diarrea (3%) y cefalea (2%).

Los efectos adversos reportados raramente fueron dispepsia, gastritis, vómitos, dolor abdominal, mareos (frecuente) y desórdenes similares a la enfermedad del suero. Muy raramente, el crecimiento de *Clostridium difficile* en asociación con diarrea moderada a severa se reportó en pacientes adultos; no se requirió hospitalización. También se reportaron convulsiones muy raramente.

La mayoría de los efectos adversos respondieron al tratamiento sintomático o cesaron al suspender la terapia con CEDAX.

Las anomalías clínicas de laboratorio clínico, incluyendo hemoglobina disminuida, leucopenia, eosinofilia y trombocitosis fueron reportadas muy raramente. También se reportaron muy raramente elevaciones transitorias de AST (SGOT), ALT (SGPT) y LDH. Raramente, estas fueron consideradas posiblemente asociadas con la terapia con CEDAX.

Efectos adversos y pruebas de laboratorio alteradas asociadas con la clase de antibióticos cefalosporinas también han sido reportado después de la comercialización de CEDAX *Infecciones e infestaciones*: Superinfección. *Desórdenes del sistema inmunológico*: Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, broncoespasmo, disnea, erupción cutánea, urticaria, reacción de fotosensibilidad, prurito, edema angioneurótico, Síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica. *Desórdenes gastrointestinales*: Diarrea severa, colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa. Resultados anormales de las pruebas de laboratorio *Desórdenes de la sangre y linfáticos*: tiempo de protrombina/ Cociente Internacional Normalizado (INR) prolongado.

Anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, disfunción renal, nefropatía tóxica, bilirrubina elevada, prueba de Coombs directa positiva, glucosuria, cetonuria, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con la clase de antibióticos cefalosporinas, y potencialmente pueden ocurrir con CEDAX.

Otras reacciones adversas reportadas: Candidiasis oral, sequedad de boca, anorexia, estreñimiento, flatulencia, incontinencia fecal, melena, trombocitopenia, trombocitemia, disuria, hematuria, nitrógeno ureico en sangre elevado, creatinina sérica elevada, disgeusia, dermatitis del pañal (en niños), vaginitis, congestión nasal, parestesia, somnolencia, irritabilidad, hiperquinesia, fatiga, escalofríos, vértigo, enfermedad hepatobiliar, ictericia, afasia, psicosis.

5.4 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

No hay potencial de abuso conocido para CEDAX.

5.5 SOBREDOSIS

No se han visto manifestaciones tóxicas después de una sobredosis accidental con CEDAX, se podría indicar un lavado gástrico; por otra parte, no hay ningún antídoto específico. Cantidades significativas de CEDAX se pueden retirar de la circulación por hemodiálisis. La remoción efectiva por diálisis peritoneal no se ha determinado. En voluntarios adultos sanos que recibieron dosis únicas de hasta 2 gramos de CEDAX, no se observaron reacciones adversas serias y todos los hallazgos clínicos y de laboratorio estaban dentro del rango normal.

No se han observado manifestaciones tóxicas después de sobredosis accidentales de ceftibuteno, sin embargo, con base a lo observado con otras cefalosporinas, cabe esperar la ocurrencia de convulsiones.

En caso de ingestión reciente (dentro de 60 minutos) se deben aplicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, de acuerdo con la condición del paciente, más carbón activado).

5.6 INTERACCIONES

Los alimentos disminuyen la velocidad y la extensión de la absorción gastrointestinal del ceftibuteno.

Los antibióticos bacteriostáticos, tales como eritromicina, cloranfenicol, sulfonamidas y tetraciclinas, pueden antagonizar la actividad bactericida de las cefalosporinas.

Probenecid puede reducir la secreción tubular de ceftibuteno y generar mayores concentraciones plasmáticas y reducir la eliminación.

El uso concomitante de cefalosporinas y agentes potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino, colistina, bacitracina, polimixina B o diuréticos del asa) pueden aumentar el riesgo de daño renal.

Se han realizado estudios de interacción farmacológica con CEDAX y cada uno de los siguientes compuestos: altas dosis de antiácido de hidróxido de aluminio-magnesio, ranitidina y dosis única intravenosa de teofilina. No ocurrió ninguna interacción medicamentosa importante. El efecto de CEDAX sobre los niveles plasmáticos o la farmacocinética de teofilina administrada por vía oral no se conoce. Las cefalosporinas, incluyendo ceftibuteno, puede afectar raramente la actividad de la protrombina, generando un tiempo de protrombina prolongado, especialmente en pacientes previamente estabilizados con tratamiento anticoagulante oral. El tiempo de protrombina se debe monitorear en pacientes de alto riesgo y se debe administrar vitamina K exógena como esté indicado.

5.7 INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han observado interacciones las pruebas químicas o de laboratorio conocidas con CEDAX excepto para una prueba de Coombs directa falsa positiva reportada durante el uso de otras cefalosporinas. Sin embargo, los resultados de los ensayos que utilizan eritrocitos de personas sanas para examinar la capacidad de CEDAX para causar reacciones Coombs directo in vitro, no mostraron reacciones positivas incluso a concentraciones tan altas como 40 µg/mL.

5.8 OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE DE SEGURIDAD

No hay otros datos disponibles.

6 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Al igual que con otros antibióticos orales, la duración del tratamiento varía generalmente de cinco a diez días. Para el tratamiento de

las infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, se debe administrar una dosis terapéutica de CEDAX al menos por 10 días.

La duración de la terapia depende del tipo y la severidad de la infección. El tratamiento debe durar el tiempo que sea necesario para lograr la erradicación completa de la infección y prevenir la recurrencia. En la mayoría de los casos, se debe mantener durante 48-72 horas después de que el paciente se torna asintomático o tiene evidencia de erradicación microbiológica.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada de CEDAX es 400 mg al día. Para el tratamiento de las siguientes indicaciones, esta dosis se puede administrar a razón de 400 mg una vez al día: otitis media, sinusitis bacteriana aguda, bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica e infecciones de las vías urinarias complicadas o no complicadas.

Pacientes adultos y geriátricos con insuficiencia renal: La farmacocinética de CEDAX no se ve afectada suficientemente como para requerir modificación de la dosis, a menos que los valores de depuración de creatinina sean menores de 50 mL/min. Las pautas para la modificación de la dosis en estos pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Tabla: Modificación de las Dosis de CEDAX en Pacientes con Insuficiencia Renal.

Depuración de Creatinina mL/min	≥50	30-49	5-29
CEDAX Dosis por 24 horas	400 mg	200 mg	100 mg

Si se prefiere la modificación de la frecuencia de dosificación, la dosis de 400 mg de CEDAX puede administrarse cada 48 horas (cada 2 días) para un paciente con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min, y cada 96 horas (cada 4 días) si la depuración de creatinina es 5-29 mL/min.

En pacientes que reciben hemodiálisis dos o tres veces a la semana, se puede administrar una dosis única de CEDAX 400 mg al final de cada sesión de hemodiálisis.

Pacientes geriátricos: Las recomendaciones de dosificación usuales para adultos pueden aplicarse para los pacientes de este grupo de edad.

Niños de 6 meses a 11 años: La dosis recomendada es de 9 mg/kg/día (máximo de 400 mg al día) de la suspensión oral.

La suspensión se debe agitar bien antes de medir la dosis. Esta debe ser administrada como una sola dosis diaria para el tratamiento de las siguientes indicaciones de faringitis con o sin amigdalitis, otitis media aguda con efusión e infecciones del tracto urinario complicadas o no complicadas.

Para el tratamiento de enteritis bacteriana aguda en niños de 6 meses a 11 años, la dosis diaria total se puede administrar en dos dosis divididas de 4,5 mg/kg cada 12 horas.

Los niños con un peso superior a 45 kg o mayores de 10 años de edad pueden recibir la dosis recomendada para adultos.

CEDAX Suspensión o Polvo Oral se puede tomar fuera de las comidas (1 hora antes o 2 horas después) y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento. No exceda la dosis prescrita.

CEDAX Cápsulas Tome la cápsula con medio vaso de agua. Administrar fuera de las comidas (1 hora antes o 2 horas después) y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

Preparación de la suspensión oral:

Para el frasco de 30 mL:

Agite bien el frasco para aflojar el polvo, con el fin de facilitar la disolución. Para reconstituir el producto llene la taza de medir con agua hasta la marca de graduación (28 mL). Añada la mitad del agua al frasco, cierre bien, coloque el frasco boca abajo y agite bien. Luego, añada el resto del agua al frasco y agite de nuevo vigorosamente.

Para el frasco de 60 mL:

Agite bien el frasco para aflojar el polvo, con el fin de facilitar la disolución. Para reconstituir el producto llene la taza de medir con agua hasta la marca de graduación (53 mL). Añada la mitad del agua al frasco, cierre bien, coloque el frasco boca abajo y agite bien. Luego, añada el resto del agua al frasco y agite de nuevo vigorosamente.

Cuando se prepara siguiendo las instrucciones del fabricante, Cedax suspensión oral contiene 36 mg/mL de ceftibuteno (180 mg/5 mL).

7 INFORMACIÓN LOCAL

Cedax 400 mg Cápsulas E.F.26.999/11

Cedax 180 mg/ 5 mL Polvo Para Suspensión Oral E.F.27.000/11

