

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦЕДЕКС®
CEDAX®

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: ceftibuten; (+)-(6R,7R)-7-[(z)-2-(2-аміно-4-тіазоліл)-4-карбоксі-критонамідо]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ене-2-карбоксилат дигідрат; існує у вигляді цис- і трансформ;

основні фізико-хімічні властивості:

капсули: непрозорі капсули білого або жовтувато-білого кольору, з написом чорним чорнилом “Cedax®”, що містять порошок від білого до світлого жовтувато-коричнюватого кольору;

порошок для приготування суспензії: порошок від світло-жовтого до темно-жовтого кольору, що при розчиненні у воді утворює світло-жовту суспензію з характерним вишневим запахом;

склад:

капсули: 1 капсула містить цефтибутену 400 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат; **склад оболонки капсули:** титану діоксид, натрію лаурилсульфат, желатин, полісорбат-80;

порошок для приготування суспензії: 5 мл готової суспензії містять цефтибутену 180 мг (1 мл/36 мг);

допоміжні речовини: полісорбат-80, симетикон, смола ксантанова, кремнію діоксид, титану діоксид, натрію бензоат, смакова добавка з вишневим присмаком, сахароза.

Форма випуску. Капсули. Порошок для приготування суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Код АТС J01D D14.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Цефтибутен – пероральний цефалоспориновий антибіотик III покоління. Цефтибутен, як і більшість інших бета-лактамних антибіотиків, чинить бактерицидний ефект, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій. Завдяки своїй хімічній структурі цефтибутен є високостійким до дії бета-лактамаз. Більшість мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази і є стійкими до пеніцилінів та інших цефалоспоринів, можуть пригнічуватися цефтибутеном. *Мікробіологія.* Цефтибутен високостійкий до плазмідних пеніциліназ і цефалоспориназ. Однак він руйнується під дією деяких хромосомних цефалоспориназ, що продукуються такими мікроорганізмами, як *Citrobacter*, *Enterobacter* і *Bacteroides*. Як і інші бета-лактами, цефтибутен не слід застосовувати при інфекціях, спричинених штамми бактерій, стійкість яких до бета-лактамів зумовлена загальними механізмами, такими як проникність або пеніцилінзв'язуючі білки (ПЗБ) (наприклад, пеніцилінорезистентний *S.pneumoniae*). Цефтибутен взаємодіє в основному з ПЗБ-3 *E.coli*, що призводить до утворення філаментозних форм при концентрації, яка становить 1/4 – 1/2 мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК), та лізису при концентрації, що у два рази перевищує МПК. Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) для ампіцилін-чутливих та ампіцилін-резистентних штамів *E.coli* приблизно дорівнює МПК.

Цефтибутен активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів таких мікроорганізмів: *грампозитивні мікроорганізми:* *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (за винятком пеніцилінорезистентних штамів); *грамнегативні мікроорганізми:* *Haemophilus influenzae* (штами, які продукують і не продукують бета-лактамази), *Haemophilus parainfluenzae* (штами, які продукують і не продукують бета-лактамази), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (більшість бета-лактамаз-продукуючих штамів), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K.pneumoniae* та *K.oxytoca*), індолпозитивний *Proteus* (включаючи *P.vulgaris*), а також інші види *Proteae*, наприклад, *Providencia*, *P.mirabilis*, *Enterobacter spp.* (включаючи *E.cloacae* та *E.aerogenes*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Цефтибутен активний *in vitro* відносно більшості штамів таких мікроорганізмів, однак клінічна

ефективність його досі не встановлена: *грампозитивні мікроорганізми*: стрептококи групи C і G; *грамнегативні мікроорганізми*: Brucella, Neisseria, Aeromonas hydrophilia, Yersinia enterocolitica, Providencia rettgeri, Providencia stuartii та штами Citrobacter, Morganella та Serratia, що не виробляють у великих кількостях хромосомні цефалоспориноми.

Цефтибутен не активний відносно стафілококів, ентерококів, Acinetobacter, Listeria, Flavobacterium та Pseudomonas spp. Цефтибутен має слабку активність відносно більшості анаеробів, включаючи більшість штамів Bacteroides. Цефтибутен-транс не має мікробіологічної активності in vitro та in vivo відносно тих же штамів.

Цедекс не активний відносно штамів Campylobacter та Yersinia.

Фармакокінетика. При внутрішньому прийомі цефтибутен практично повністю всмоктується (90 %) і виводиться в основному в незмінному стані із сечею. За даними дослідження, максимальна концентрація в плазмі після одноразового внутрішнього прийому капсули цефтибутену по 400 мг становила в середньому приблизно 17 мкг/мл. Концентрація в плазмі досягала піку між 2 і 3 годинами після одноразового прийому капсул по 200 мг або 400 мг. Ступінь зв'язування цефтибутену з білками плазми не високий (62 – 64 %). Основна похідна цефтибутену, що циркулює в плазмі (цефтибутен-транс), очевидно, утворюється шляхом прямого перетворення цефтибутену (цис-форми). Концентрація цефтибутену-транс в плазмі або сечі зазвичай становить приблизно 10 % або менше від концентрації цефтибутену.

Біодоступність цефтибутену не залежить від дози в терапевтичному діапазоні доз (≤ 400 мг).

У молодих добровольців рівноважні концентрації цефтибутену в плазмі (при застосуванні кожні 12 год.) досягались після прийому 5-ї дози. Помітної кумуляції препарату при повторному застосуванні не відзначено.

Період напіввиведення цефтибутену з плазми становить від 2 до 4 год. (у середньому 2,5 год.) і не залежить від дози або схеми застосування.

Дослідження показали, що цефтибутен легко проникає в рідини і тканини організму. В рідині шкірного пухиря концентрація цефтибутену була однаковою з концентрацією у плазмі або перевищувала її (порівнювали на основі площі під кривими “концентрація–час” – AUC). Цефтибутен проникав у рідину середнього вуха у дітей з гострим середнім отитом, де його концентрація наближалася до рівня в плазмі або перевищувала його. Концентрації цефтибутену в тканині легенів становили приблизно 40 % від концентрацій у плазмі. В назальних, трахеальних і бронхіальних секретах, бронхоальвеолярній лаважній рідині та її клітинній зависі концентрації цефтибутену становили приблизно 46, 20, 24, 6 та 81 % від концентрацій у плазмі, відповідно.

Цефтибутен виявляли в сечі протягом 24 год. після прийому 400 мг; з піковою концентрацією в сечі 264 мкг/мл, що досягалась протягом перших 4 год.; найнижчий рівень концентрації в сечі становив 10,5 мкг/мл через 20–24 год. після одноразового прийому цефтибутену.

Адекватних даних щодо концентрації цефтибутену в цереброспінальній рідині немає, однак при застосуванні пероральних цефалоспоринов їх вміст у цереброспінальній рідині зазвичай не досягає терапевтичного рівня.

У добровольців літнього віку рівноважні концентрації цефтибутену в плазмі (при застосуванні кожні 12 год.) досягались після прийому 5-ї дози. Середнє значення AUC у цій віковій групі було трохи вищим за середнє значення AUC у молодих. Тільки незначну кумуляцію препарату при повторному застосуванні було відзначено у пацієнтів літнього віку.

Фармакокінетика цефтибутену суттєво не змінювалася при хронічному активному гепатиті, цирозі печінки, алкогольній хворобі та інших захворюваннях печінки, що супроводжуються некрозом гепатоцитів.

AUC і період напіввиведення цефтибутену з плазми збільшуються в міру наростання ниркової недостатності. У пацієнтів із кліренсом креатиніну < 5 мл/хв. AUC і період напіввиведення були в 7–8 разів вище, ніж у здорових осіб. Один сеанс гемодіалізу призводив до видалення приблизно 65 % цефтибутену з плазми.

Після одноразового перорального прийому цефтибутену в дозі 200 мг він не виявлявся в грудному молоці жінок, які годують груддю.

Пероральний прийом Цедексу в капсулах з висококалорійною (800 ккал) жирною їжею супроводжувався невеликим зниженням швидкості, але не ступеня всмоктування цефтибутену. В той же час прийом суспензії з висококалорійною жирною їжею спричиняв зміну швидкості та ступеня всмоктування цефтибутену.

Показання для застосування. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами.

Інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів, у тому числі фарингіт, тонзиліт і скарлатина у дорослих і дітей, гострий синусит у дорослих, середній отит у дітей.

Інфекції нижніх дихальних шляхів у дорослих, включаючи гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту та гостру пневмонію, в тих випадках, коли можлива пероральна терапія, тобто при негоспітальних інфекціях.

Інфекції сечових шляхів у дорослих і дітей, в тому числі ускладнені і неускладнені.

Ентерит та гастроентерит у дітей, спричинений *Salmonella*, *Shigella* або *E.coli*.

Спосіб застосування та дози. Тривалість лікування Цедексом, як і іншими пероральними антибіотиками, зазвичай становить 5–10 днів. При лікуванні інфекцій, спричинених *Streptococcus ruogenes*, Цедекс у терапевтичній дозі слід застосовувати протягом щонайменше 10 днів.

Дорослі. Рекомендована доза Цедексу – 400 мг/добу. Цедекс у капсулах можна застосовувати незалежно від прийому їжі. При лікуванні гострого бактеріального синуситу, гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту й ускладнених і неускладнених інфекцій сечових шляхів препарат можна застосовувати по 400 мг 1 раз на добу.

При лікуванні негоспітальної пневмонії у пацієнтів, яким доречна пероральна терапія, рекомендована доза становить 200 мг кожні 12 годин.

Дорослі пацієнти з порушеною функцією нирок. При початковій недостатності нирок фармакокінетика Цедексу істотно не змінюється, тому коригувати дози потрібно тільки при зниженні кліренса креатиніну менш 50 мл/хв. Якщо кліренс креатиніну становить від 30 до 49 мл/хв., добову дозу слід знизити до 200 мг. При кліренсі креатиніну від 5 до 29 мл/хв. рекомендована добова доза становить 100 мг.

За необхідності зменшити кратність застосування Цедексу у дозі 400 мг можна застосовувати кожні 48 год. (через день) при кліренсі креатиніну 30 – 49 мл/хв. та кожні 96 год. (через три дні) при кліренсі креатиніну 5 – 29 мл/хв.

Хворим, які отримують сеанси гемодіалізу 2 або 3 рази на тиждень, Цедекс можна призначати по 400 мг наприкінці кожного сеансу гемодіалізу.

Діти. Рекомендована доза Цедексу у виді суспензії становить 9 мг/кг/добу (максимум 400 мг/добу). При лікуванні фарингіту, що супроводжується або не супроводжується тонзилітом, гострого гнійного середнього отиту та ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів препарат можна застосовувати 1 раз на добу.

При лікуванні гострого бактеріального ентериту у дітей добова доза може бути розподілена на 2 прийоми (по 4,5 мг/кг кожні 12 год.).

Дітям із масою тіла більше 45 кг або старше 10 років препарат можна призначати в рекомендованій для дорослих дозі (у формі капсул).

Суспензію Цедексу слід приймати за 1 – 2 год. до або після їжі.

Спосіб приготування суспензії.

Перед приготуванням суспензії слід струсити флакон із порошком. Налити необхідну кількість води (кімнатної температури) в дозуючу скляночку до рівня отвору (25 мл) та додати двома порціями до флакона з порошком. Слід ретельно струшувати флакон після кожного додавання води для рівномірного змочування та повного розчинення порошку. При приготуванні у такий спосіб утворюється 30 мл гомогенної суспензії.

Перед прийомом препарату флакон із приготованою суспензією слід інтенсивно струшувати.

Побічна дія. У клінічних дослідженнях продемонстровані безпека і добра переносимість Цедексу. Більшість небажаних явищ були помірно вираженими і скороминучими, зустрічалися рідко або дуже рідко. Основними небажаними реакціями були шлунково-кишкові порушення, в тому числі нудота ($\leq 3\%$) і діарея (3%), та головний біль (2%).

Небажані явища, що рідко зустрічалися, включали диспепсію, гастрит, блювання, біль у животі, запаморочення та порушення, подібні до сироваткової хвороби. Дуже рідко спостерігався ріст *Clostridium difficile*, що супроводжувався помірною або вираженою діареєю. Також дуже рідко повідомлялося про судоми.

Більшість небажаних ефектів піддавалися симптоматичній терапії або зникали після відміни Цедексу.

Дуже рідко відзначали лабораторні порушення, включаючи зниження рівня гемоглобіну, лейкопенію, еозинofilію і тромбоцитоз. Також дуже рідко зустрічалася скороминуче підвищення активності АСТ, АЛТ і ЛДГ у плазмі крові. Рідко ці явища мали можливий зв'язок з лікуванням Цедексом.

При застосуванні Цедексу повідомлялось також про небажані ефекти та зміни лабораторних показників, що характерні для всіх цефалоспоринів. *Інфекції та інфекційні стани:* суперінфекція. *Порушення імунної системи:* алергічні реакції, включаючи анафілаксію, бронхоспазм, диспное, висип, кропив'янку, реакції фоточутливості, свербіж, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформну еритему, токсичний епідермальний некроліз. *Шлунково-кишкові розлади:* тяжка діарея, коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт. *Зміни лабораторних показників:* порушення з боку крові та лімфатичної системи – подовження протромбінового часу/міжнародного нормалізованого індексу (МНІ).

Апластична анемія, гемолітична анемія, геморагії, порушення функції нирок, токсична нефропатія, підвищення рівня білірубіну, позитивна пряма проба Кумбса, глюкозурія, кетонурія, панцитопенія, нейтропенія та агранулоцитоз були відзначені при застосуванні цефалоспоринових антибіотиків і потенціально вони можуть проявлятися при лікуванні Цедексом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до цефалоспоринів або будь-якого неактивного компонента препарату.

Передозування. При випадковому передозуванні Цедексом ознак токсичності відзначено не було. У здорових дорослих добровольців, які отримували Цедекс одноразово в дозі до 2 г, серйозних небажаних реакцій не спостерігалось, та всі клінічні і лабораторні показники лишались у межах норми.

Лікування. Антидоту цефтибутену не існує, тому при передозуванні можна провести промивання шлунка. Значна кількість Цедексу може бути видалена з крові за допомогою гемодіалізу. Ефективність перитонеального діалізу не встановлена.

Особливості застосування. У пацієнтів із нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, може потребуватися зміна дозування Цедексу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Цедекс слід обережно призначати пацієнтам з анамнезом ускладненого шлунково-кишкового захворювання, особливо хронічного коліту.

Цефалоспоринові антибіотики необхідно призначати з обережністю пацієнтам із відомою або підозрюваною алергією на пеніциліни. Приблизно у 5% хворих із підтвердженою алергією на пеніцилін спостерігається перехресна реактивність на цефалоспорини. У пацієнтів, які отримували одночасно пеніциліни і цефалоспорини, були зареєстровані серйозні реакції гіперчутливості негайного типу (анафілаксія); відомі також випадки перехресної гіперреактивності з розвитком анафілаксії. При виникненні серйозних алергічних реакцій на Цедекс необхідно припинити застосування препарату і вжити відповідних заходів. У випадку виникнення серйозних анафілактичних реакцій необхідна невідкладна терапія (наприклад, адреналін, внутрішньовенне введення рідини, забезпечення прохідності дихальних шляхів, давання кисню, антигістамінні засоби, глюкокортикостероїди або пресорні аміни, активне спостереження).

При лікуванні Цедексом та іншими антибіотиками широкого спектра дії порушення мікрофлори кишечника може призвести до появи діареї, включаючи псевдомембранозний коліт, спричинений

токсинам Clostridium difficile. У пацієнтів діарея від середнього ступеня тяжкості до тяжкої або навіть життєвонебезпечної (з дегідратацією або без) може розвинути як під час, так і після лікування вищевказаними антибіотиками. Про цей діагноз слід пам'ятати в усіх випадках, коли стійка діарея виникає на фоні прийому Цедексу або іншого антибіотика широкого спектра дії.

Застосування в педіатрії. Безпека і ефективність Цедексу при лікуванні немовлят молодше 6 місяців не встановлені.

Застосування в період вагітності та годування груддю. Адекватні контрольовані дослідження препарату у вагітних та під час пологів не проводилися. Результати вивчення впливу лікарських засобів на репродуктивну функцію у тварин не завжди дозволяють передбачити їх ефект у людини, тому при прийнятті рішення щодо призначення Цедексу вагітним, слід співвідносити користь для матері та ризик для плоду. Цедекс не виявляється у грудному молоці жінок, які годують груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. У спеціальних дослідженнях вивчалася взаємодія Цедексу з такими препаратами, як антациди, що містять гідроксид алюмінію і магнію у високих дозах, ранітидин і теофілін (одноразове внутрішньовенне введення). Ознак значущої взаємодії не виявлено. Вплив Цедексу на рівні в плазмі або фармакокінетику теофіліну при прийомі внутрішньо не відомий. Даних щодо взаємодії з іншими засобами на сьогодні не отримано.

Цефалоспорини, включаючи цефтибутен, дуже рідко можуть знижувати активність протромбіну, спричиняючи подовження протромбінового часу, особливо у пацієнтів, які раніше були стабілізовані на терапії пероральними антикоагулянтами. Слід регулярно контролювати протромбіновий час або міжнародний нормалізований індекс (МНІ) у пацієнтів з групи ризику та за необхідності застосовувати вітамін К.

Взаємодія з їжею. Одночасний прийом їжі не впливає на ефективність Цедексу у капсулах. Однак швидкість і ступінь всмоктування суспензії Цедексу можуть змінитися під впливом їжі.

Вплив на результати лабораторних тестів. Вплив Цедексу на результати хімічних або лабораторних тестів не виявлений. При застосуванні інших цефалоспоринів іноді реєстрували псевдопозитивну пряму пробу Кумбса. Однак результати досліджень із використанням еритроцитів здорових людей не підтвердили здатність Цедексу збуджувати позитивну пробу Кумбса in vitro, навіть у концентраціях до 40 мкг/мл.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі від 2°C до 25°C. Готову суспензію можна зберігати протягом 14 днів у холодильнику (2-8°C). Термін придатності – 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

Капсули. По 5 капсул в картонній коробці. Кожна капсула вміщена в індивідуальний пакетик із фольги.
Порошок для приготування суспензії. Флакон із темного скла, по 1 шт. в упаковці. До флакона додаються дозуюча ложечка і дозуюча скляночка.

Виробник. Завод СІФІ С.п.А., Італія.

Адреса. СІФІ С.п.А., Віа Ерколе Патті, 36, 95020 Лавінайо, Аці С. Антоніо, Катанія, Італія. S.I.F.I. S.p.A., Via Ercole Patti, 36, 95020, Lavinaio, Aci S. Antonio, Catania, Italy.

Дистриб'ютор. Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ, Люцерн, Швейцарія.