

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

**ЦЕДЕКС® (CEDAX®)**

Регистрационный номер П N013725/01-070510

Торговое название: Цедекс®

Международное непатентованное название: цефтибутен

### Лекарственная форма

-Капсулы

-Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

### Состав

#### Капсулы

В одной капсуле содержится:

*Активное вещество:* цефтибутен (в виде цефтибутена дигидрата) 400 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат;

*оболочка капсулы:* натрия лаурилсульфат, титана диоксид, желатин.

В состав вещества, склеивающего корпус и крышечку капсулы, входят: полисорбат 80 и желатин. Надпись "Cedax®" на оболочке капсулы нанесена черными фармацевтическими чернилами, в состав которых входят: глазурь фармацевтическая, железа оксид черный (E 172), этиленгликоля моноэтилат, лецитин, симетикон.

#### Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

*Активное вещество:* цефтибутен (в виде цефтибутена дигидрата).

В 1 г порошка содержится 144 мг цефтибутена.

В 1 мл приготовленной суспензии содержится 36 мг цефтибутена.

*Вспомогательные вещества:* полисорбат-80, симетикон, камедь ксантановая, кремния диоксид, титана диоксид, натрия бензоат, ароматизатор вишневый, сахараза.

### Описание

Капсулы. Белого цвета непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0, имеющие на корпусе надпись черными фармацевтическими чернилами "Cedax®". Содержимое - порошок от белого до светло-желтовато-коричневого цвета.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Порошок от светло-желтого до темно-желтого цвета с характерным вишневым запахом. Суспензия, полученная по инструкции (25 мл воды помещают порциями во флакон с препаратом и каждый раз перемешивают), гомогенная, светло-желтого цвета с характерным вишневым запахом.

### Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-цефалоспорин.

Код АТХ: J01DD14

### Фармакологические свойства

Цефтибутен, как и большинство других бета-лактаменных антибиотиков, оказывает бактерицидный эффект, подавляя синтез клеточной стенки бактерий. Препарат действует на многие микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы и устойчивые к пенициллинам и другим цефалоспорином.

Микробиология. Цефтибутен высоко устойчив к плазмидным пенициллиназам и цефалоспоринозам. Однако он разрушается под действием некоторых хромосомных цефалоспориноаз, которые продуцируются такими микроорганизмами как *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Morganella* и *Serratia*. Как и другие бета-лактамы, цефтибутен не следует применять при инфекциях, вызванных штаммами бактерий, устойчивость которых к бета-лактамам обусловлена общими механизмами, такими как изменения проницаемости мембраны или модификация пенициллин-связывающих белков (ПСБ) (например, пенициллинорезистентный *Streptococcus pneumoniae*). Цефтибутен взаимодействует в основном с ПСБ-3 *E. coli*, что приводит к образованию филаментозных форм при концентрации, составляющей 1/4-1/2 минимальной подавляющей концентрации (МПК), и лизису при концентрации, в два раза превышающей МПК. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) цефтибутена для штаммов *Escherichia coli*, чувствительных и устойчивых к ампициллину, примерно равна МПК.

Цефтибутен активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (за исключением пенициллинорезистентных штаммов);

грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Haemophilus parainfluenzae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (большинство штаммов продуцируют бета-лактамазы), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включая *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*), индолположительный *Proteus* (включая *Proteus vulgaris*), а также другие виды *Proteae*, например, *Providencia*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. (включая *Enterobacter cloacae* и

Enterobacter aerogenes), Salmonella spp., Shigella spp.

Цефтибутен активен *in vitro* в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов, однако клиническая эффективность его не установлена: -

грамположительные микроорганизмы: стрептококки группы С и G;

грамотрицательные микроорганизмы: Brucella, Neisseria, Aeromonas hydrophilia, Yersinia enterocolitica, Providenciaretti, Providencia stuartii и штаммы Citrobacter, Morganella и Serratia, которые не вырабатывают в больших количествах хромосомные цефалоспорины. Цефтибутен неактивен в отношении стафилококков, энтерококков, стрептококков группы В, Acinetobacter, Bordetella, Listeria, Flavobacterium и Pseudomonas spp., Campylobacter и Yersinia, Hafnia. Цефтибутен обладает слабой активностью в отношении большинства анаэробов, включая большинство штаммов Bacteroides.

#### **Фармакокинетика.**

При приеме внутрь цефтибутен практически полностью всасывается (90%) и выводится в основном в неизменном виде почками. Концентрация в плазме достигает пика в среднем через 2-3 ч после однократного приема внутрь капсул по 400 мг. Максимальная концентрация в плазме составляет 15-17 мкг/мл. Степень связывания цефтибутена с белками плазмы невысокая (62-64%). Основное производное цефтибутена, циркулирующее в плазме (цефтибутен-транс), по-видимому, образуется путем прямого превращения цефтибутена (цис-формы). Цефтибутен-транс не обладает микробиологической активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении стафилококков, энтерококков, Acinetobacter, Bordetella, Listeria, Flavobacterium и Pseudomonas spp., Campylobacter и Yersinia, Hafnia. Концентрация цефтибутена-транс в плазме или моче обычно составляет около 10% или менее от концентрации цефтибутена.

Биодоступность цефтибутена зависит от дозы в терапевтическом диапазоне доз ( $\leq$

400 мг) и варьирует от 75% до 94%.

Равновесные концентрации цефтибутена (при применении каждые 12 ч) в плазме достигаются после приема пятой дозы.

Период полувыведения цефтибутена из плазмы составляет от 2 до 4 ч (в среднем 2,5 ч) и не зависит от дозы или схемы применения.

Одновременный прием пищи не влияет на эффективность Цедекса® в капсулах. Однако скорость и степень всасывания цефтибутена из суспензии могут измениться под влиянием пищи.

Цефтибутен легко проникает в жидкости и ткани организма. В жидкости кожного пузыря, который был экспериментально индуцирован у здоровых добровольцев, получающих цефтибутен в суточной дозе 400 мг, концентрация цефтибутена была сопоставимой с таковой в плазме или превышала ее (сравнивали на основании площади под кривыми "концентрация-время" (AUC)). Цефтибутен определяется в жидкости среднего уха у детей с острым средним отитом, где его концентрация примерно равна или превышает его концентрацию в плазме.

Концентрации цефтибутена в ткани легких составляют примерно 40% от концентраций в плазме. В назальном, трахеальном, бронхиальном секрете, бронхо-альвеолярной лаважной жидкости и ее клеточной взвеси концентрации цефтибутена составляют примерно 46, 20, 24, 6 и 81% от концентраций в плазме соответственно.

Цефтибутен обнаруживается в моче в течение 24 ч после приема 400 мг; максимальная концентрация в моче составила 264 мкг/мл и достигается в течение первых 4 ч; через 20-24 ч после однократного приема цефтибутена концентрация его в моче составляет 10,5 мкг/мл. Адекватных данных о концентрации цефтибутена в цереброспинальной жидкости нет, однако при применении пероральных цефалоспоринов их содержание в цереброспинальной жидкости обычно не достигает терапевтического уровня.

У лиц пожилого возраста равновесные концентрации цефтибутена (при применении каждые 12 ч) достигаются после приема пятой дозы. Средняя AUC в этой группе несколько выше, чем у молодых взрослых людей. При повторном применении цефтибутена у пожилых людей кумуляция была незначительной.

#### **Показания к применению**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефтибутену микроорганизмами:

Инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит, тонзиллит и скарлатина у взрослых и детей, острый синусит у взрослых.

Средний отит у детей.

Инфекции нижних дыхательных путей у взрослых, включая острый бронхит, обострение хронического бронхита и острую пневмонию, в тех случаях, когда возможна пероральная терапия.

Инфекции мочевых путей у взрослых и детей, в том числе осложненные и неосложненные.

Энтерит и гастроэнтерит, вызванные Salmonella, Shigella и Escherichia coli, у детей.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к цефалоспорином или какому-либо компоненту препарата.

Детский возраст до 6 месяцев, в связи с тем, что безопасность и эффективность Цедекса® у новорожденных в возрасте до 6 месяцев не установлены (для лекарственной формы порошок для приготовления суспензии для приема внутрь и капсулы).

Для капсул 400 мг детский возраст до 10 лет в связи с невозможностью правильного дозирования капсул Цедекса® у детей младшего возраста.

Врожденные нарушения углеводного обмена: непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозы/галактозы или недостаточность сахаразы/изомальтазы (для Цедекса® в лекарственной форме "Порошок для приготовления суспензии").

#### **С осторожностью**

Назначают препарат пациентам:

- с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины;
- с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом, в анамнезе;
- с выраженной почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе.

### **Применение во время беременности и лактации**

Контролируемых исследований применения препарата у беременных не проводилось. Исследования на животных не выявили его повреждающего действия на течение беременности или родов, на эмбриональное или постнатальное развитие. Однако при назначении Цедекса® беременным следует сопоставлять пользу для матери и риск для плода. Цедекс® не определяется в грудном молоке у кормящих женщин, однако применять препарат у женщин в период кормления грудью следует с осторожностью.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Длительность лечения Цедексом® обычно составляет от 5 до 10 дней. При лечении инфекций, вызванных *Streptococcus ruogenes*, Цедекс® в терапевтической дозе следует применять не менее чем в течение 10 дней.

Взрослые. Рекомендуемая доза Цедекса® составляет 400 мг/сут. Цедекс® в капсулах можно принимать независимо от еды.

При лечении острого бактериального синусита, острого бронхита, обострения хронического бронхита и осложненных и неосложненных инфекций мочевых путей препарат можно применять по 400 мг один раз в сутки.

При лечении внебольничной пневмонии у пациентов, у которых возможна пероральная терапия, рекомендуемая доза составляет 200 мг каждые 12 ч. Продолжительность терапии составляет 5-10 дней в зависимости от степени тяжести и вида заболевания.

Пациенты с нарушенной функцией почек: При начальной почечной недостаточности фармакокинетика Цедекса® существенно не меняется, поэтому изменение дозы требуется только при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 30 до 49 мл/мин, то суточную дозу следует снизить до 200 мг. При клиренсе креатинина от 5 до 29 мл/мин рекомендуемая суточная доза составляет 100 мг.

Если предпочтительнее изменение кратности применения, то Цедекс® в дозе 400 мг можно применять каждые 48 ч (через день) при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин или каждые 96 ч (через три дня) при клиренсе креатинина 5-29 мл/мин.

Пациентам, получающим лечение гемодиализом два или три раза в неделю, Цедекс® можно назначить по 400 мг в конце каждого сеанса гемодиализа.

Дети: Рекомендуемая доза суспензии для приема внутрь составляет 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут). Детям старше 10 лет с массой тела больше 45 кг препарат можно назначать в рекомендуемой для взрослых дозе.

При лечении фарингита, сопровождающегося или не сопровождающегося тонзиллитом, острого гнойного среднего отита и осложненных или неосложненных инфекций мочевых путей препарат можно применять один раз в сутки.

При лечении острого бактериального энтерита у детей суточную дозу можно давать в два приема (по 4,5 мг/кг каждые 12 ч).

Продолжительность терапии составляет 5-10 дней в зависимости от степени тяжести и вида заболевания.

Безопасность и эффективность Цедекса® у новорожденных в возрасте менее 6 месяцев не установлены.

Суспензию Цедекса® можно принимать примерно за 1-2 ч до или после еды. Перед приемом препарата флакон следует интенсивно встряхнуть.

### **Приготовление суспензии для приема внутрь**

Отмерить необходимое количество воды (25 мл), налив воду в мерный стаканчик (входит в комплект поставки) до уровня отверстия. Перелить приблизительно половину отмеренной воды во флакон с порошком и взболтать, чтобы хорошо смочить порошок, затем долить оставшееся количество воды во флакон и еще раз тщательно взболтать - до полного растворения порошка и получения 30 мл гомогенной суспензии.

Для более точного дозирования приготовленной суспензии рекомендуется пользоваться мерной ложечкой, входящей в комплект и имеющей градуировку на 45 мг, 90 мг, 135 мг и 180 мг суспензии.

### **Побочное действие**

Наиболее частые побочные эффекты: тошнота ( $\leq 3\%$ ), диарея (3%) и головная боль (2%). Нечастые: диспепсия, гастрит, рвота, боль в животе, головокружение и симптомы, схожие с таковыми при сывороточной болезни, изменение вкуса, заложенность носа, сыпь, сонливость. Редкие: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диарей; изменения со стороны лабораторных показателей - снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности аланин-аминотрансферазы (АСТ), аспартат-аминотрансферазы (АЛТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Очень редкие: судороги.

Побочные эффекты, свойственные всем цефалоспорином: инфекции и инвазии: суперинфекция; нарушения иммунной системы: аллергические реакции, включая анафилаксию, бронхоспазм, одышку, сыпь, крапивницу, реакции повышенной светочувствительности, зуд, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечные расстройства: выраженная диарея и колит, связанный с лечением антибиотиками, включая псевдомембранозный колит; изменение лабораторных показателей: редко - увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО). Дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение,

гипербилирубинемия, положительная реакция Кумбса, глюкозурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Также в пост-маркетинговой практике наблюдались следующие нежелательные реакции: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лаейлла).

### **Передозировка**

При случайной передозировке Цедекса® признаки токсичности отмечены не были. Антидота цефтибутена не существует, поэтому при передозировке можно провести промывание желудка. Значительную часть дозы Цедекса® можно удалить из крови с помощью гемодиализа. Эффективность перитонеального диализа не установлена. У здоровых взрослых добровольцев, получавших Цедекс® однократно в дозе до 2 г, серьезных нежелательных реакций не было, а все клинические и лабораторные показатели оставались в пределах нормы.

### **Взаимодействие**

**Взаимодействие с другими препаратами:** В специальных исследованиях изучалось взаимодействие Цедекса® со следующими препаратами: антациды, содержащие алюминия и магния гидроксиды в высоких дозах, ранитидин и теофиллин (однократное внутривенное введение). Признаков значимого взаимодействия не выявлено. Влияние Цедекса® на концентрацию в плазме или фармакокинетику теофиллина при приеме внутрь не известно. Сведений о взаимодействии с другими средствами до настоящего времени не получено. Цефалоспорины, включая Цедекс®, в редких случаях могут снижать протромбиновую активность, что приводит к увеличению протромбинового времени, особенно у пациентов, ранее стабилизированных на терапии пероральными антикоагулянтами. У пациентов, относящихся к группе риска, следует мониторировать протромбиновое время и МНО. При необходимости рекомендуется введение витамина К.

Влияние на результаты лабораторных показателей: влияния Цедекса на результаты химических или лабораторных показателей не выявлено. При использовании других цефалоспоринов иногда регистрировали ложноположительную прямую пробу Кумбса. Однако результаты исследований с использованием эритроцитов здоровых людей не подтвердили способность Цедекса® вызывать положительную пробу Кумбса *in vitro* даже в концентрациях до 40 мкг/мл.

### **Особые указания**

Примерно у 5% пациентов с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реакция на цефалоспорины. У пациентов, получавших одновременно пенициллины и цефалоспорины, зарегистрированы реакции гиперчувствительности (анафилаксия); известны случаи перекрестной гиперреактивности с развитием анафилаксии. В случае возникновения серьезных анафилактических реакций показана неотложная терапия (например, эпинефрин, глюкокортикостероиды, внутривенное введение жидкости, обеспечение проходимости дыхательных путей, введение кислорода, антигистаминные средства, динамическое наблюдение).

При лечении антибиотиками широкого спектра действия типа Цедекса® нарушение микрофлоры кишечника может привести к появлению диареи, включая псевдомембранозный колит, связанный с выработкой токсина *Clostridium difficile*.

Выраженность диареи, сопровождающейся или не сопровождающейся дегидратацией, может варьировать от умеренной до тяжелой или угрожающей жизни. Диарея может появиться во время или после лечения антибиотиком. Этот диагноз необходимо обсуждать во всех случаях, когда стойкая диарея появляется на фоне приема любого антибиотика широкого спектра действия типа Цедекса®.

### **Форма выпуска**

**Капсулы по 400 мг:** По 1 капсуле в пакетиках из алюминиевой фольги, ламинированной полиэтиленом. По 5 пакетиков вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (36 мг/мл):** По 7,5 г в стеклянный флакон из темного стекла вместимостью 30 мл, закрывающийся 2-х компонентной завинчивающейся пластиковой крышкой, имеющей кольцо первого вскрытия, защиту от вскрытия флакона детьми и уплотнительную прокладку. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению, мерной ложкой и мерным стаканчиком в картонной пачке.

### **Условия хранения**

**Капсулы 400 мг.** В недоступном для детей месте при температуре от 2° до 25°C.

**Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 36 мг/мл.** В недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 2° до 25°C.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Приготовленную суспензию можно хранить в течение 14 дней в холодильнике (2-8°C).

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Производитель:**

С.И.Ф.И. С.п.А., 95020, г. Лавинайо, Ачи С. Антонио, ул. Эрколе Патти, 36, Катания, Италия.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО "Шеринг-Плау", Россия 119049, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 10, строение 2