

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

З-ДІНІР

(З-DINIR)

Склад:

діюча речовина: cefdinir;

1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколю (макроголу) стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Склад оболонки капсули: заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули із сірим корпусом та чорною кришкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорини третього покоління. Цефдінір.

Код АТХ J01D D15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як і у випадку з іншими цефалоспоринами, бактерицидна активність цефдініру обумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки. Цефдінір стійкий до дії деяких, але не всіх β -лактамазних ферментів. Завдяки цій властивості багато організмів, резистентних до пеніцилінів та деяких цефалоспоринів, чутливі до цефдініру. Показано, що цефдінір активний щодо більшості штамів таких мікроорганізмів як в умовах *in vitro*, так і при клінічних інфекціях.

Спектр дії цефдініру включає:

- Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (включаючи штамми, що продукують β -лактамази, однак неактивний

проти метицилінрезистентних стафілококів);

Streptococcus pneumoniae (тільки чутливі до пеніциліну штами);

Streptococcus pyogenes.

- Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Haemophilus influenzae (включаючи штами, що продукують β -лактамазу);

Haemophilus parainfluenzae (включаючи штами, що продукують β -лактамазу);

Moraxella catarrhalis (включаючи штами, що продукують β -лактамазу).

Перелічені нижче дані були отримані *in vitro*, але їх клінічна значимість невідома.

Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) цефдініру *in vitro* становить 1 мкг/мл або менше щодо штамів (> 90 %) таких мікроорганізмів, проте безпека та ефективність цефдініру в лікуванні інфекцій, викликаних нижчезазначеними мікроорганізмами, не були продемонстровані у клінічних дослідженнях.

- Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus epidermidis (тільки метицилінчутливі штами);

Streptococcus agalactiae;

Streptococcus групи *viridans*.

Примітка: цефдінір неактивний щодо *Enterococcus*, метицилінрезистентних *Staphylococcus species*.

- Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Citrobacter diversus;

Escherichia coli;

Klebsiella pneumoniae;

Proteus mirabilis.

Примітка: цефдінір неактивний щодо *Pseudomonas* та *Enterobacter species*.

Тести на чутливість

Методом серійних розведень визначені такі показники мінімальної MIC:

- Для організмів, відмінних від *Haemophilus spp.* і *Streptococcus spp.*:

MIC (мг/мл)	Інтерпретація
≤ 1	чутливий (S)
2	помірночутливий (I)
≥ 4	резистентний (R)

- Для *Haemophilus spp.*:^a

МІС (мг/мл)	Інтерпретація ^b
≤ 1	чутливий (S)

a - ці стандарти інтерпретації застосовні лише до випробувань чутливості методом розведень у бульйоні зі штамами *Haemophilus spp.*, використовуючи *Haemophilus Test Medium* (НТМ)⁽¹⁾;

b - відсутність даних про наявність резистентних штамів виключає визначення інших результатів, крім «чутливий». Штами, що дають результати МІС, які свідчать про категорію «непридатність», повинні бути передані референс-лабораторії для подальшого тестування.

- Для *Streptococcus spp.*:

Streptococcus pneumoniae, чутливі до пеніциліну (МІС ≤ 0,06 мкг/мл), або стрептококи, крім *S.pneumoniae*, чутливі до пеніциліну (МІС ≤ 0,12 мкг/мл), можна вважати чутливими до цефдініру. Тестування цефдініру проти помірно чутливих або стійких до пеніциліну ізолятів не рекомендується. Надійні критерії інтерпретації для цефдініру недоступні.

При результаті «чутливий» вказується, що збудник, імовірно, інгібується, коли концентрація антимікробної речовини у крові досягає звичних її значень. Результат «помірночутливий» свідчить про те, що отриманий результат слід вважати двозначним і що мікроорганізм не повністю чутливий до альтернативних, клінічно еквівалентних препаратів. Такий тест слід повторити. Категорія «помірночутливий» передбачає можливу клінічну придатність у місцях тіла, де препарат фізіологічно концентрується, або у ситуаціях, коли може бути застосована висока доза препарату. Ця категорія також забезпечує буферну зону, яка перешкоджає незначним неконтрольованим технічним факторам викликати серйозні розбіжності в інтерпретації. При результаті «резистентний» вказується, що збудник, імовірно, не буде інгібуватися, якщо концентрація антимікробної речовини в крові досягає звичних концентрацій. При таких результатах необхідно обрати іншу терапію.

Стандартизовані процедури щодо визначення чутливості передбачають використання тест-культур мікроорганізмів (для контролю технічних аспектів проведення процедури). Стандартний порошок цефдініру повинен забезпечувати такі значення МІС:

Мікроорганізм	МІС діапазон (мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 ^c	0,12-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12-0,5

c - цей діапазон контролю якості застосовують тільки для *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, тестування якого проводили методом розведень у бульйоні, використовуючи НТМ.

Методом дифузії в агар визначені такі показники МІС:

- Для організмів, відмінних від *Haemophilus spp.* і *Streptococcus spp.*:^d

Діаметр зони (мм)	Інтерпретація
≥ 20	чутливий (S)
17-19	помірночутливий (I)
≤ 16	резистентний (R)

d - оскільки деякі штами *Citrobacter*, *Providencia* та *Enterobacter spp.* дають недостовірні результати чутливості при використанні диска з цефдініром, штами цих родів не слід перевіряти та інтерпретувати з цим диском.

- Для *Haemophilus spp.*:^e

Діаметр зони (мм)	Інтерпретація ^f
≥ 20	чутливий (S)

e - зазначені стандарти діаметрів зон застосовні лише до тестів з *Haemophilus spp.*, використовуючи НТМ⁽²⁾;

f - відсутність даних про наявність резистентних штамів виключає визначення інших результатів, крім «чутливих». Штами, що дають результати МІС, які свідчать про категорію «непридатність», повинні бути передані референс-лабораторії для подальшого тестування.

- Для *Streptococcus spp.*:

Ізоляти *Streptococcus pneumoniae* слід перевірити на дисках з оксациліном 1 мкг. Ізоляти з розмірами оксацилінової зони ≥ 20 мм чутливі до пеніциліну і можуть вважатися чутливими до цефдініру. Стрептококи (крім *S.pneumoniae*) повинні бути протестовані на дисках з пеніциліном 10 ОД. Ізоліни з розмірами зони пеніциліну ≥ 28 мм чутливі до пеніциліну і можуть вважатися чутливими до цефдініру.

Як і в стандартизованих методах серійних розведень, методи дифузії в агар вимагають використання тест-мікроорганізмів для контролю технічних аспектів лабораторних процедур. Для методу дифузії з використанням диска із цефдініром 5 мкг слід забезпечити такі діаметри зон:

Мікроорганізм	Діаметр зон (мм)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	24-28
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 ^g	24-31
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	25-32

g - цей діапазон контролю якості застосовують тільки для *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 із використанням НТМ.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Біодоступність при оральному застосуванні

Максимальна концентрація цефдініру в плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-4 години після прийому лікарського засобу. Концентрація цефдініру в плазмі збільшується з дозою, але збільшення стає менш пропорційним в інтервалі доз від 300 (7 мг/кг) до 600 мг (14 мг/кг). Очікувана біодоступність капсул цефдініру становить 21 % після введення 300 мг і 16 % - після введення 600 мг препарату.

Вплив їжі

$C_{\max}$ і AUC цефдініру знижуються відповідно на 16 % і 10 % при вживанні їжі з високим вмістом жиру. Відсоток зниження цих показників, імовірно, не є клінічно значущим. Таким чином, цефдінір можна приймати незалежно від вживання їжі.

Значення концентрації цефдініру в плазмі та значення фармакокінетичних параметрів після введення одноразових пероральних доз 300–600 мг дорослим здоровим добровольцям наведені у наступній таблиці:

Середні ($\pm$ SD) значення фармакокінетичних параметрів цефдініру в плазмі крові після введення лікарського засобу

Доза (мг)	$C_{\max}$ (мг/мл)	$t_{\max}$ (години)	AUC (мг•год/мл)
300	1,60 (0,55)	2,9 (0,89)	7,05 (2,17)
600	2,87 (1,01)	3,0 (0,66)	11,1 (3,87)

Багаторазовий прийом

Цефдінір не накопичується у плазмі після прийому 1 або 2 рази на добу у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Розподіл

Середній об'єм розподілу (V_d) цефдініру у дорослих становить 0,35 л/кг ($\pm$ 0,29), у дітей (віком 6 місяців – 12 років) V_d цефдініру становить 0,67 л/кг ($\pm$ 0,38). 60–70 % цефдініру зв'язується з білками плазми крові як у дорослих, так і у дітей, зв'язування не залежить від концентрації.

Шкірні пухирці

У дорослих пацієнтів медіани (діапазони) концентрацій цефдініру в рідині шкірних пухирців 0,65 (0,33–1,1) та 1,1 (0,49–1,9) мг/мл спостерігалися через 4–5 годин після введення доз препарату 300 та 600 мг відповідно. Середні ($\pm$ SD) значення $C_{\max}$ і $AUC_{(0-\infty)}$ у рідині шкірних пухирців становили 48 % ($\pm$ 13) та 91 % ($\pm$ 18) відповідно від значень цих показників у плазмі.

Тканини мигдалин

У дорослих пацієнтів, які пройшли вибірково тонзилектомію, середня концентрація цефдініру у тканинах мигдалин через 4 години після введення одиничних доз 300 та 600 мг препарату склала 0,25 (0,22–0,46) та 0,36 (0,22–0,80) мкг/г відповідно. Середня концентрація препарату в тканинах мигдалин становила 24 % ($\pm$ 8) від значень показників концентрації у плазмі.

Пазухи носа

У дорослих пацієнтів, які проходили операційну хірургію верхньощелепної та етмоїдальної пазух, середня концентрація цефдініру в тканинах пазух носа через 4 години після введення доз 300 та 600 мг становила $<0,12$ ($<0,12$ –0,46) та 0,21 ($<0,12$ –2,0) мкг/г відповідно. Середня концентрація цефдініру в синусових пазухах

становила 16% (± 20) від значень показників концентрацій в плазмі.

Легеневі тканини

У дорослих пацієнтів, які пройшли діагностичну бронхоскопію, середні концентрації цефдініру в слизовій оболонці бронхів через 4 години після введення 300 та 600 мг цефдініру становили 0,78 ($<0,06-1,33$) та 1,14 ($<0,06-1,92$) мкг/мл відповідно та 31% (± 18) від значень показників концентрацій у плазмі. Відповідна концентрація у легенях становила 0,29 ($<0,3-4,73$) та 0,49 ($<0,3-0,59$) мкг/мл і становила 35 % (± 83) від значень показників концентрацій у плазмі.

Середнє вухо

У педіатричних пацієнтів з ознаками гострого бактеріального середнього отиту середня концентрація цефдініру в рідині середнього вуха становила 0,21 ($<0,09-0,94$) та 0,72 (0,14-1,42) мкг/мл через 3 години після одноразового введення доз 7 і 14 мг/кг відповідно. Середня концентрація препарату в рідині середнього вуха становила 15 % (± 15) від значень показників концентрацій у плазмі.

Спинномозкова рідина

Даних щодо проникнення цефдініру в спинномозкову рідину немає.

Метаболізм та екскреція

Цефдінір майже не метаболізується. Препарат виводиться переважно нирками, а середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 1,7 ($\pm 0,6$) години. У здорових добровольців (із нормальною функцією нирок) нирковий кліренс цефдініру становить 2,0 ($\pm 1,0$) мл/хв/кг, а очевидний пероральний кліренс становить 11,6 ($\pm 6,0$) та 15,5 ($\pm 5,4$) мл/хв/кг у дозах 300 та 600 мг відповідно. Середній відсоток дози, що у незміненому вигляді виводиться із сечею при прийомі 300 та 600 мг, становить відповідно 18,4 % ($\pm 6,4$) та 11,6 % ($\pm 4,6$) від прийнятої дози. Кліренс цефдініру знижується у пацієнтів із дисфункцією нирок (див. розділ «Особливості застосування» – «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

Оскільки ниркова екскреція є переважачим шляхом елімінації, дозування препарату слід відповідним чином коригувати у пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок або в осіб, які знаходяться на гемодіалізі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з кліренсом креатиніну (CL_{cr}) від 30 до 60 мл/хв C_{max} і $t_{1/2}$ збільшувалися приблизно у 2 рази, AUC – приблизно у 3 рази. У пацієнтів з $CL_{cr} < 30$ мл/хв C_{max} збільшувалася приблизно у 2 рази, $t_{1/2}$ – приблизно у 5 разів, а AUC – приблизно у 6 разів. Пацієнтам, які мають виражені порушення функції нирок ($CL_{cr} < 30$ мл/хв) рекомендується зміна режиму дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гемодіаліз

Діалізом (тривалістю 4 години) з організму видаляється 63 % цефдініру; $t_{1/2}$ знижується із 16 ($\pm$ 3,5) до 3,2 ($\pm$ 1,2) години. Даній категорії пацієнтів рекомендується зміна режиму дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Оскільки цефдінір виводиться переважно нирками і майже не метаболізується, дослідження на пацієнтах із порушеннями функції печінки не проводилися. Необхідність у зміні режиму дозування у цієї категорії пацієнтів відсутня.

Пацієнти літнього віку

Зміна режиму дозування пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок не потрібна.

Стать і раса

Ці фактори не відображаються на фармакокінетиці цефдініру.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамами мікроорганізмів:

- *Негоспітальна пневмонія*, обумовлена *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки пеніцилінчутливі штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β -лактамазу).
- *Загострення хронічного бронхіту*, обумовлене *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки пеніцилінчутливі штами) та *Moraxella catarrhalis* (в тому числі штами, що продукують β -лактамазу).
- *Гострий гайморит*, обумовлений *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки пеніцилінчутливі штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β -лактамазу).
- *Фарингіт/тонзиліт*, спричинений *Streptococcus pyogenes*. Цефдінір ефективний при лікуванні *S.pyogenes* в ротоглотці. Однак даних про застосування цефдініру для профілактики ревматичної гарячки після фарингіту/тонзиліту, спричинених *S.pyogenes*, немає.
- *Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин*, обумовлені *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу) та *Streptococcus pyogenes*;

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алюміній- та магнійвмісні антациди

Одночасне застосування цефдініру та антацидів призводить до зниження показників $C_{\max}$ та AUC цефдініру приблизно на 40 %. Час досягнення $C_{\max}$ збільшується на 1 годину. Не існує значного впливу на фармакокінетику цефдініру, якщо антацид вводять за 2 години до або через 2 години після прийому цефдініру. Якщо під час лікування препаратом З-Дінір потрібні антацидні препарати, його слід приймати принаймні за 2 години до або після прийому антациду.

Пробенецид

Як і при застосуванні з іншими β -лактамними антибіотиками, пробенецид порушує ниркову екскрецію цефдініру при одночасному їх застосуванні, що призводить до збільшення AUC приблизно у два рази, збільшення $C_{\max}$ цефдініру на 54 % і подовження $t_{1/2}$ на 50 %.

Залізовмісні лікарські засоби та продукти, збагачені залізом

При одночасному застосуванні цефдініру із залізовмісними лікарськими засобами, що містять 60 мг елементарного заліза (у формі FeSO_4), або вітамінними препаратами, що містять 10 мг заліза, знижується абсорбція цефдініру на 80 % і 31 % відповідно. У разі якщо пацієнту необхідний прийом препаратів заліза під час терапії цефдініром, З-Дінір слід приймати як мінімум за 2 години до або після прийому залізовмісних лікарських засобів.

Даних щодо дії харчових продуктів, збагачених елементарним залізом (зазвичай залізо-збагачені сніданки) на всмоктування цефдініру немає.

Зафіксовано випадки червонуватого забарвлення випорожнень у пацієнтів, які приймали цефдінір. У багатьох випадках ці пацієнти одночасно приймали збагачені залізом продукти. Червоне забарвлення може бути пов'язане з утворенням у шлунково-кишковому тракті неабсорбованого комплексу цефдініру або продуктів його розпаду із залізом.

Можлива псевдопозитивна реакція на кетони в сечі у тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітроферриціанідом. Прийом цефдініру може призводити до псевдопозитивних результатів тесту на глюкозу в сечі із застосуванням Clinitest®, розчину Бенедикта, реактиву Фелінга. Рівень глюкози у сечі рекомендується визначати ферментативними методами. Застосування цефалоспоринів може призводити до хибнопозитивного результату тесту Кумбса.

Особливості застосування.

Перед призначенням препарату З-Дінір слід встановити, чи були у пацієнта в анамнезі реакції гіперчутливості до цефдініру, інших цефалоспоринів, пеніцилінів та інших препаратів.

Пацієнтам із чутливістю до пеніциліну цефдінір призначають з обережністю через можливість

виникнення перехресної гіперчутливості між β -лактамами антибіотиками. При виникненні алергічних реакцій до цефдініру, прийом препарату слід припинити. Реакції серйозної гострої гіперчутливості можуть вимагати введення епінефрину (адреналіну) та проведення інших заходів невідкладної допомоги відповідно до ситуації.

Під час застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи цефдінір, повідомляли про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile* [*Clostridium difficile* associated diarrhea] (CDAD), які за ступенем тяжкості варіювали від легкої діареї до летального коліту. Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору товстого кишечника, що призводить до посиленого росту *C.difficile*.

C.difficile синтезує токсини А і В, що спричиняють розвиток CDAD. Штами *C.difficile* з гіперпродукуванням токсинів обумовлюють підвищену захворюваність і смертність, оскільки інфекції, які вони спричиняють, можуть бути стійкими до терапії антимікробними препаратами і можуть потребувати колектомії. Розвиток CDAD слід запідозрювати в усіх пацієнтів, у яких спостерігалися прояви діареї після застосування антибіотиків. Необхідне ретельне вивчення анамнезу, оскільки повідомляли, що CDAD виникала більш ніж через 2 місяці після призначення антибактеріальних препаратів.

З-Дінір, як і інші антимікробні препарати широкого спектру дії, слід призначати з обережністю особам з колітом в анамнезі.

Як і у випадку з іншими антибіотиками широкого спектра дії, тривале лікування може призвести до появи і збільшення кількості резистентних організмів. Ретельне спостереження за пацієнтом має важливе значення. Якщо під час терапії виникає суперінфекція, слід призначати відповідну альтернативну терапію.

У пацієнтів із транзиторною або персистуючою нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 30$ мл/хв) добову дозу цефдініру необхідно зменшити, оскільки застосування лікарського засобу у рекомендованих дозах може призвести до значного збільшення плазматичних концентрацій і $t_{1/2}$ цефдініру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Безпека та ефективність застосування цефдініру новонародженим та немовлятам віком до 6 місяців не встановлені. Застосування цефдініру для лікування гострого гаймориту у дітей віком від 6 місяців до 12 років підтверджується даними клінічних досліджень у дорослих та підлітків, аналогічної патофізіології гострого синуситу у дорослих та дітей, а також порівняльними фармакокінетичними даними у педіатричній популяції.

Ефективність цефдініру у пацієнтів літнього віку та у дорослих молодшого віку порівняна. Хоча цефдінір добре переноситься у всіх вікових групах пацієнтів у клінічних випробуваннях у пацієнтів літнього віку спостерігався нижчий рівень побічних ефектів (включаючи діарею), ніж у дорослих молодшого віку. Корекція дози пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок не потрібна.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У доклінічних дослідженнях не було виявлено тератогенної дії цефдініру при пероральному введенні щурам у дозах до 1000 мг/кг/добу (у 70 разів перевищують рекомендовані максимальні терапевтичні дози, виходячи з розрахунку мг/кг/добу, в 11 разів – виходячи з розрахунку мг/м²/добу) або кроликам у дозах до 10 мг/кг/добу (в 0,7 раза

перевищують рекомендовані максимальні терапевтичні дози, виходячи з розрахунку мг/кг/добу, в 0,23 раза - виходячи з розрахунку мг/м²/добу). Цефдінір не впливав на репродуктивні властивості самок, виживання потомства, а також на параметри його розвитку, поведінки та репродуктивної функції. Однак дані клінічних досліджень щодо результатів застосування цефдініру у вагітних жінок відсутні. Оскільки дослідження з оцінки впливу на репродуктивну функцію у тварин не завжди дозволяють передбачити результати впливу на організм людини, цефдінір можна призначати під час вагітності тільки у разі обґрунтованої клінічної необхідності. Вплив цефдініру на пологи не вивчався.

Період годування груддю. При введенні цефдініру в дозі 600 мг він не виявлявся у грудному молоці людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досвід застосування цефдініру не виявив несприятливого впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат у формі капсул призначений для застосування дорослим та підліткам віком від 13 років.

Рекомендована доза і тривалість лікування інфекцій у дорослих та підлітків описані в таблиці нижче. Загальна добова доза для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу. Дозування 1 раз на добу не вивчалось при пневмонії та шкірних інфекціях. Отже, при цих інфекціях препарат 3-Дінір слід приймати 2 рази на добу. Препарат можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Тип інфекції	Дозування	Тривалість лікування
Негоспітальна пневмонія	300 мг кожні 12 годин	10 днів
Загострення хронічного бронхіту	300 мг кожні 12 годин	5-10 днів
	або 600 мг кожні 24 години	10 днів
Гострий гайморит	300 мг кожні 12 годин	10 днів
	або 600 мг кожні 24 години	10 днів
Фарингіт/тонзиліт	300 мг кожні 12 годин	5-10 днів
	або 600 мг кожні 24 години	10 днів
Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	300 мг кожні 12 годин	10 днів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У дорослих пацієнтів із $CL_{cr} < 30$ мл/хв доза цефдініру повинна становити 300 мг 1 раз на добу.

Пацієнти на гемодіалізі

Гемодіаліз сприяє виведенню цефдініру з організму. Для пацієнтів, які перебувають на постійному гемодіалізі, початкова доза становить 7 мг/кг (не більше 300 мг) на кожен наступний день. У кінці кожного сеансу гемодіалізу слід прийняти дозу 7 мг/кг (не більше 300 мг) цефдініру. Наступні дози 7 мг/кг (не більше 300 мг) потім призначають на кожен наступний день (тобто кожні 48 годин).

Діти.

З-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років.

Передозування.

Дані про передозування цефдініру у людей відсутні. У дослідженнях гострої токсичності на гризунах, одноразове пероральне введення цефдініру в дозі 5600 мг/кг не призводило до розвитку жодних побічних реакцій. Токсичні ознаки та симптоми при передозуванні інших β-лактамних антибіотиків включають нудоту, блювання, епігастральний дистрес, діарею та судоми. При гемодіалізі цефдінір видаляється з організму, що може бути корисним при серйозних токсичних реакціях, викликаних передозуванням, особливо у разі порушення функції нирок у пацієнта.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, порушення випорожнень, диспепсія, псевдомембранозний коліт, гострий ентероколіт, геморагічний коліт, геморагічна діарея, непрохідність кишечника, запор, анорексія, пептична виразка, мелена.

З боку дихальної системи: відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, індуковане запалення легень, напад астми, еозинофільна пневмонія, ідіопатична інтерстиціальна пневмонія.

З боку центральної нервової системи: головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, втрата свідомості, судоми, гіперкінезія, мимовільні рухи та рабдоміоліз.

З боку крові і лімфатичної системи: розлади згортання крові (синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції), гранулоцитопенія, нейтропенія, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія та агранулоцитоз, апластична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія, геморагія.

З боку імунної системи: сироваткоподібний синдром, анафілаксія (у рідкісних випадках – з летальним наслідком).

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність, гострий гепатит, блискавичний гепатит, порушення функції печінки, включаючи холестази, жовтяниця.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, токсична нефропатія, гостра ниркова недостатність, нефропатія.

Алергічні реакції: висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, анафілактичні реакції, макулопапульозні висипання, алергічний васкуліт, ексфоліативний дерматит, вузликова еритема, токсичний епідермальний некроліз, набряк гортані та обличчя, шок, кон'юнктивіт, гарячка.

З боку біохімічних показників: підвищення АСТ, підвищення вмісту амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі.

Ефекти, зумовлені біологічною дією: свербіж, білі, шкірний кандидоз, вагінальний кандидоз, вагініт.

Інші: схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія.

Термін придатності. 3 роки від дати виготовлення *in bulk*.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 1 блістеру вміщують у пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат» (пакування з *in bulk* фірми-виробника ФармаВіжн Санаі ве Тікарет А.С., Туреччина).

Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду.

УТВЕРЖДЕНО

Приказ Министерства здравоохранения Украины

17.12.2019 № 2488

Регистрационное удостоверение № UA/17823/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ

Приказ Министерства

здравоохранения Украины

_____ № _____

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

З-ДИНИР

(З-DINIR)

Состав:

действующее вещество: cefdinir;

1 капсула содержит: цефдинир в пересчете на сухое вещество – 300 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоля (макрогола) стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки капсулы: железа оксид черный (Е 172), титана диоксид (Е 171), желатин.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с серым корпусом и черной крышкой.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Другие бета-лактамы антибактериальные средства. Цефалоспорины третьего поколения. Цефдинир.

Код АТХ J01D D15.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Как и в случае с другими цефалоспоридами, бактерицидная активность цефдинира обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки. Цефдинир является устойчивым к действию некоторых, но не всех β -лактамазных ферментов. Благодаря этому свойству много организмов, резистентных к пенициллину и к некоторым цефалоспоридам, являются чувствительными к цефдиниру. Показано, что цефдинир активен в отношении большинства штаммов таких микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и при клинических инфекциях.

Спектр действия цефдинира включает:

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы, однако неактивен против метициллинрезистентных стафилококков);

Streptococcus pneumoniae (только чувствительные к пенициллину штаммы);

Streptococcus pyogenes.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу);

Haemophilus parainfluenzae (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу);

Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу).

Перечисленные ниже данные были получены *in vitro*, но их клиническая значимость неизвестна.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) цефдинира *in vitro* составляет 1 мкг/мл или меньше относительно штаммов (> 90 %) следующих микроорганизмов, однако безопасность и эффективность цефдинира в лечении инфекций, вызванных нижеприведенными микроорганизмами, не были продемонстрированы в клинических исследованиях.

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus epidermidis (только метициллинчувствительные штаммы);

Streptococcus agalactiae;

Streptococcus группы *viridans*.

Примечание: цефдинир неактивен против *Enterococcus*, метициллинрезистентных *Staphylococcus species*.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter diversus;

Escherichia coli;

Klebsiella pneumoniae;

Proteus mirabilis.

Примечание: цефдинир неактивен против *Pseudomonas* и *Enterobacter species*.

Тесты на чувствительность

Методом серийных разведений определены следующие показатели MIC:

- Для организмов, отличающихся от *Haemophilus spp.* и *Streptococcus spp.*:

MIC (мг/мл)	Интерпретация
≤ 1	чувствительный (S)
2	умеренночувствительный (I)
≥ 4	резистентный (R)

- Для *Haemophilus spp.*:^a

MIC (мг/мл)	Интерпретация ^b
≤ 1	чувствительный (S)

a - эти стандарты интерпретации применимы только к испытаниям чувствительности методом разведений в бульоне со штаммами *Haemophilus spp.*, используя *Haemophilus Test Medium* (НТМ)⁽¹⁾;

b - отсутствие данных о наличии резистентных штаммов исключает определения других результатов, кроме «чувствительных». Штаммы, которые дают результаты МИС, свидетельствующие о категории «непригодности», должны быть переданы референс-лаборатории для дальнейшего тестирования.

- Для *Streptococcus spp.*:

Streptococcus pneumoniae, чувствительные к пенициллину (MIC ≤ 0,06 мкг/мл), или стрептококки, кроме *S.pneumoniae*, чувствительные к пенициллину (MIC ≤ 0,12 мкг/мл), могут считаться чувствительными к цефдиниру. Тестирование цефдинира против умеренно чувствительных или устойчивых к пенициллину изолятов не рекомендуется. Надежные критерии интерпретации для цефдинира недоступны.

При результате «чувствительный» указывается, что возбудитель, вероятно, ингибируется, когда концентрация антимикробного вещества в крови достигает привычных ее значений. Результат «умеренно-чувствительный» свидетельствует о том, что полученный результат следует считать двусмысленным, и если микроорганизм не является полностью чувствительным к альтернативным, клинически эквивалентным препаратам. Такой тест следует повторить. Категория «умеренночувствительный» предусматривает возможную клиническую пригодность в местах тела, где препарат физиологически концентрируется, или в ситуациях, когда может быть использована высокая доза препарата. Эта категория также обеспечивает буферную зону, которая препятствует незначительным неконтролируемым техническим факторам вызвать серьезные разногласия в интерпретации. При результате «резистентный» указывается, что возбудитель, вероятно, не будет ингибироваться, если концентрация антимикробного вещества в крови достигает привычных концентраций. При таких результатах должна быть выбрана другая терапия.

Стандартизированные процедуры по определению чувствительности предусматривают использование тест-культур микроорганизмов (для контроля технических аспектов проведения процедуры). Стандартный порошок цефдинира должен обеспечивать следующие значения МИС:

Микроорганизм	МИС диапазон (мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 ^c	0,12-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12-0,5

c - этот диапазон контроля качества применяют только для *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, тестирование которого проводили методом разведений в бульоне, используя НТМ.

Методом диффузии в агар определены такие показатели МИС:

- Для организмов, отличающихся от *Haemophilus spp.* и *Streptococcus spp.*:^d

Диаметр зоны (мм)	Интерпретация
≥ 20	чувствительный (S)
17-19	умеренночувствительный (I)
≤ 16	резистентный (R)

d - поскольку некоторые штаммы *Citrobacter*, *Providencia* и *Enterobacter spp.* дают недостоверные результаты чувствительности при использовании диска с цефдиниром, штаммы этих родов не следует проверять и интерпретировать с этим диском.

- Для *Haemophilus spp.*:^e

Диаметр зоны (мм)	Интерпретация ^f
≥ 20	чувствительный (S)

e - указанные стандарты диаметров зон применимы только к тестам с *Haemophilus spp.*, используя НТМ⁽²⁾;

f - отсутствие данных о наличии резистентных штаммов исключает определение других результатов, кроме «чувствительных». Штаммы, дающие результаты МИС, которые свидетельствуют о категории «непригодности», должны быть переданы референс-лаборатории для дальнейшего тестирования.

- Для *Streptococcus spp.*:

Изоляты *Streptococcus pneumoniae* следует проверить на дисках с оксациллином 1 мкг. Изоляты с размерами оксацилиновой зоны ≥ 20 мм чувствительны к пенициллину и могут считаться чувствительными к цефдиниру. Стрептококки (кроме *S.pneumoniae*) должны быть протестированы на дисках с пенициллином 10 ЕД. Изолины с размерами зоны пенициллина ≥ 28 мм чувствительны к пенициллину и могут считаться чувствительными к цефдиниру.

Как и в стандартизированных методах серийных разведений, методы диффузии в агар требуют использования тест-микроорганизмов для контроля технических аспектов лабораторных процедур. Для метода диффузии с использованием диска с цефдиниrom 5 мкг следует обеспечить такие диаметры зон:

Микроорганизм	Диаметр зон (мм)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	24-28
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 ^g	24-31
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	25-32

g - этот диапазон контроля качества применяют только для *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 с использованием НТМ.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Биодоступность при оральном применении

Максимальная концентрация цефдинира в плазме крови (C_{max}) достигается через 2-4 часа после приема капсулы. Концентрация цефдинира в плазме увеличивается с дозой, но увеличение становится менее пропорциональным в интервале доз от 300 (7 мг/кг) до 600 мг (14 мг/кг). Ожидаемая биодоступность капсул цефдинира составляет 21 % после введения 300 мг и 16 % - после введения 600 мг лекарственного средства.

Влияние пищи

C_{max} и AUC цефдинира снижаются соответственно на 16 % и 10 % при приеме пищи с высоким содержанием жира. Процент снижения этих показателей, вероятно, не является клинически значимым. Таким образом, цефдинир можно принимать независимо от приема пищи.

Значение концентрации цефдинира в плазме и значение фармакокинетических параметров после введения однократных пероральных доз 300-600 мг взрослым здоровым добровольцам приведены в следующей таблице:

Средние ($\pm$ SD) значения фармакокинетических параметров цефдинира в плазме крови после введения лекарственного средства

Доза	C_{max} (мг/мл)	t_{max} (час)	AUC (мг•час/мл)
300 мг	1.60 (0.55)	2.9 (0.89)	7.05 (2.17)
600 мг	2.87 (1.01)	3.0 (0.66)	11.1 (3.87)

Множественный прием

Цефдинир не накапливается в плазме после приема 1 или 2 раза в сутки у пациентов с нормальной функцией почек.

Распределение

Средний объем распределения (V_d) цефдинира у взрослых составляет 0,35 л/кг ($\pm 0,29$), у детей (в возрасте 6 месяцев – 12 лет) V_d цефдинира составляет 0,67 л/кг ($\pm 0,38$). 60–70 % цефдинира связывается с белками плазмы крови как у взрослых, так и у детей, связывание не зависит от концентрации.

Кожные пузырьки

У взрослых пациентов медианы (диапазоны) концентраций цефдинира в жидкости кожных пузырьков 0,65 (0,33–1,1) и 1,1 (0,49–1,9) мг/мл наблюдались через 4–5 часов после введения доз препарата 300 и 600 мг соответственно. Средние ($\pm$ SD) значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ в жидкости кожных пузырьков составляли 48 % (± 13) и 91 % (± 18) соответственно от значений этих показателей в плазме.

Ткани миндалин

У взрослых пациентов, прошедших выборочную тонзилэктомию, средняя концентрация цефдинира в тканях миндалин через 4 часа после введения единичных доз 300 и 600 мг препарата составила 0,25 (0,22–0,46) и 0,36 (0,22–0,80) мкг/г соответственно. Средняя концентрация в тканях миндалин составляла 24 % (± 8) от значений показателей концентраций в плазме.

Пазухи носа

У взрослых пациентов, которые проходили операцию верхнечелюстной и этмоидальной пазух, средняя концентрация цефдинира в тканях пазух носа через 4 часа после введения доз 300 и 600 мг составила $<0,12$ ($<0,12$ –0,46) и 0,21 ($<0,12$ –2,0) мкг/г соответственно. Средняя концентрация цефдинира в синусовых пазухах составляла 16 % (± 20) от значений показателей концентраций в плазме.

Легочные ткани

У взрослых пациентов, которые прошли диагностическую бронхоскопию, средние концентрации цефдинира в слизистой оболочке бронхов через 4 часа после введения 300 и 600 мг цефдинира составляли 0,78 ($<0,06$ –1,33) и 1,14 ($<0,06$ –1,92) мкг/мл соответственно и 31 % (± 18) от значений показателей концентраций в плазме. Соответствующая концентрация в легких составляла 0,29 ($<0,3$ –4,73) и 0,49 ($<0,3$ –0,59) мкг/мл и составила 35 % (± 83) от значений показателей концентраций в плазме.

Среднее ухо

У педиатрических пациентов с признаками острого бактериального среднего отита, средняя концентрация цефдинира в жидкости среднего уха составляла 0,21 ($<0,09$ –0,94) и 0,72 (0,14–1,42) мкг/мл через 3 часа после однократного введения доз 7

и 14 мг/кг. Средняя концентрация в жидкости среднего уха составляла 15% (± 15) от значений показателей концентраций в плазме.

Спинномозговая жидкость

Данных о проникновении цефдинира в спинномозговую жидкость нет.

Метаболизм и экскреция

Цефдинир почти не метаболизируется. Препарат выводится преимущественно почками, а период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 1,7 ($\pm 0,6$) часа. У здоровых добровольцев (с нормальной функцией почек) почечный клиренс цефдинира составляет 2,0 ($\pm 1,0$) мл/мин/кг, а очевидный пероральный клиренс составляет 11,6 ($\pm 6,0$) и 15,5 ($\pm 5,4$) мл/мин/кг в дозах 300 и 600 мг соответственно. Средний процент дозы в неизмененном виде выводится с мочой при приеме 300 и 600 мг, составляет соответственно 18,4 % ($\pm 6,4$) и 11,6 % ($\pm 4,6$) от принятой дозы. Клиренс цефдинира снижается у пациентов с дисфункцией почек (см. раздел «Особенности применения» – «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Поскольку почечная экскреция является преобладающим путем элиминации, дозировку препарата следует соответствующим образом корректировать у пациентов с выраженными нарушениями функции почек или у лиц, находящихся на гемодиализе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с клиренсом креатинина (CL_{cr}) от 30 до 60 мл/мин C_{max} и $t_{1/2}$ увеличивались примерно в 2 раза и AUC – примерно в 3 раза. У пациентов с $CL_{cr} < 30$ мл/мин C_{max} увеличивалась примерно в 2 раза, $t_{1/2}$ – примерно в 5 раз, а AUC – примерно в 6 раз. Пациентам, имеющим выраженные нарушения функции почек ($CL_{cr} < 30$ мл/мин) рекомендуется изменение режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гемодиализ

Диализом (продолжительностью 4 часа) из организма удаляется 63 % цефдинира; $t_{1/2}$ снижается с 16 ($\pm 3,5$) до 3,2 ($\pm 1,2$) часа. Данной категории пациентов рекомендуется изменение режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Поскольку цефдинир выводится преимущественно почками и почти не метаболизируется, исследования на пациентах с нарушениями функции печени не проводились. Необходимость в изменении режима дозирования у этой категории пациентов отсутствует.

Пациенты пожилого возраста

Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек не требуется.

Пол и раса

Эти факторы не отражаются на фармакокинетике цефдинира.

Клинические характеристики.

Показания.

Для лечения инфекций легкой и средней степени, вызванных чувствительными к цефдиниру штаммами микроорганизмов:

- *Негоспитальная пневмония*, обусловленная *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные штаммы) и *Moraxella catarrhalis* (в том числе штаммы, продуцирующие β-лактамазу).
- *Обострение хронического бронхита*, обусловленное *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные штаммы) и *Moraxella catarrhalis* (в том числе штаммы, продуцирующие β-лактамазу).
- *Острый гайморит*, обусловленный *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные штаммы) и *Moraxella catarrhalis* (в том числе штаммы, продуцирующие β-лактамазу).
- *Фарингит/тонзиллит*, обусловленный *Streptococcus pyogenes*. Цефдинир эффективен при лечении *S. pyogenes* в ротоглотке. Однако данных о применении цефдинира для профилактики ревматической лихорадки после фарингита/тонзиллита, вызванных *S. pyogenes*, нет.
- *Инфекции кожи и мягких тканей*, обусловленные *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу) и *Streptococcus pyogenes*.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к цефдиниру или к любому другому антибиотику цефалоспоринового ряда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Алюминий- и магнийсодержащие антациды

Одновременное применение цефдинира и антацидов приводит к снижению показателей $C_{\max}$ и AUC цефдинира примерно на 40 %. Время достижения $C_{\max}$ увеличивается на 1 час. Не существует значительного влияния на фармакокинетику цефдинира, если антацид вводят за 2 часа до или через 2 часа после приема цефдинира. Если во время лечения препаратом 3-Динир нужны антацидные препараты, его следует принимать по крайней мере за 2 часа до или после приема антацидов.

Пробенецид

Как и при применении с другими β -лактамными антибиотиками, пробенецид нарушает почечную экскрецию цефдинира при одновременном назначении, что приводит к увеличению AUC примерно в 2 раза, увеличение $C_{\max}$ цефдинира на 54 % и удлинение $t_{1/2}$ на 50%.

Железосодержащие лекарственные средства и продукты, обогащенные железом

При одновременном применении цефдинира с железосодержащими лекарственными средствами, содержащими 60 мг элементарного железа (в форме FeSO_4), или витаминными препаратами, содержащими 10 мг железа, снижается абсорбция цефдинира на 80 % и 31 % соответственно. В случае если пациенту необходим прием препаратов железа во время терапии цефдиниром, препарат 3-Динир следует принимать как минимум за 2 часа до или после приема железосодержащих лекарственных средств.

Данных о действии пищевых продуктов, обогащенных элементарным железом (обычно железообогащенные завтраки) на всасывание цефдинира нет.

Сообщалось о случаях красноватой окраски стула у пациентов, принимавших цефдинир. Во многих случаях эти пациенты одновременно принимали обогащенные железом продукты. Появление красной окраски может быть связано с образованием в желудочно-кишечном тракте неабсорбированного комплекса цефдинира или продуктов его распада с железом.

Возможна ложноположительная реакция на кетоны в моче в тестах с применением нитропруссиды, но не с нитроферрицианидом. Прием цефдинира может приводить к ложноположительным результатам теста на глюкозу в моче с применением Clinitest®, раствора Бенедикта, реактива Фелинга. Уровень глюкозы в моче рекомендуется определять ферментативными методами. Применение цефалоспоринов может приводить к ложноположительному результату теста Кумбса.

Особенности применения.

Перед назначением препарата 3-Динир следует установить, были ли у пациента в анамнезе реакции гиперчувствительности к цефдиниру, к другим цефалоспорином, пенициллинам и другим препаратам. Пациентам с чувствительностью к пенициллину цефдинир назначают с осторожностью из-за возможности возникновения перекрестной гиперчувствительности между β -лактамными антибиотиками. При возникновении аллергических реакций к цефдиниру прием препарата следует прекратить. Реакции серьезной острой гиперчувствительности могут потребовать введения эпинефрина (адреналина) и проведения других мероприятий неотложной помощи в соответствии с ситуацией.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая цефдинир, сообщалось о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile* [*Clostridium difficile*].

associated diarrhea] (CDAD), которые по степени тяжести варьировали от легкой диареи до летального колита. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору толстого кишечника, что приводит к усиленному росту *C.difficile*.

C.difficile синтезирует токсины А и В, что способствует развитию CDAD. Штаммы *C.difficile* с гиперпродуцированием токсинов обуславливают повышенную заболеваемость и смертность, поскольку инфекции, которые они вызывают, могут быть устойчивыми к терапии антимикробными препаратами и могут потребовать колэктомии. Развитие CDAD следует подозревать у всех пациентов, у которых наблюдались проявления диареи после применения антибиотиков. Необходимо тщательное изучение анамнеза, поскольку сообщали, что CDAD возникала более чем через 2 месяца после назначения антибактериальных препаратов.

3-Динир, как и другие антимикробные препараты широкого спектра действия, следует назначать с осторожностью лицам с колитом в анамнезе.

Как и в случае с другими антибиотиками широкого спектра действия, длительное лечение может привести к появлению и увеличению количества резистентных организмов. Тщательное наблюдение за пациентом имеет важное значение. Если во время терапии возникает суперинфекция, следует назначать соответствующую альтернативную терапию.

У пациентов с транзиторной или персистирующей почечной недостаточностью ($CL_{cr} < 30$ мл/мин) суточную дозу цефдинира необходимо уменьшить, поскольку применение препарата в рекомендованных дозах может привести к значительному увеличению плазменных концентраций и $t_{1/2}$ цефдинира (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Безопасность и эффективность применения цефдинира новорожденным и младенцам до 6 месяцев не установлены. Применение цефдинира для лечения острого гайморита у детей от 6 месяцев до 12 лет подтверждается данными клинических исследований у взрослых и подростков, аналогичной патофизиологии острого синусита у взрослых и детей, а также сравнительными фармакокинетическими данными в педиатрической популяции.

Эффективность цефдинира у пациентов пожилого возраста и у взрослых младшего возраста сопоставима. Хотя цефдинир хорошо переносится во всех возрастных группах пациентов, в клинических испытаниях у пациентов пожилого возраста наблюдался более низкий уровень побочных эффектов (включая диарею), чем у взрослых младшего возраста. Коррекция дозы пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек не требуется.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. В доклинических исследованиях не было выявлено тератогенного действия цефдинира при пероральном введении крысам в дозах до 1000 мг/кг/сутки (в 70 раз превышающих рекомендуемые максимальные терапевтические дозы исходя из расчета мг/кг/сутки, в 11 раз – исходя из расчета мг/м²/сутки) или кроликам в дозах до 10 мг/кг/сутки (в 0,7 раза превышающих рекомендуемые максимальные терапевтические дозы исходя из

расчета мг/кг/сутки, в 0,23 раза – исходя из расчета мг/м²/сутки). Цефдинир не влиял на репродуктивные свойства самок, выживание потомства, а также параметры его развития, поведения и репродуктивной функции. Однако данные клинических исследований о результатах применения цефдинира у беременных женщин отсутствуют. Поскольку исследования по оценке воздействия на репродуктивную функцию у животных не всегда позволяют предсказать результаты воздействия на организм человека, цефдинир можно назначать во время беременности только в случае обоснованной клинической необходимости. Влияние назначения цефдинира на роды не изучалось.

Период кормления грудью. При введении цефдинира в дозе 600 мг он не обнаруживался в грудном молоке человека.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Опыт применения цефдинира не выявил неблагоприятного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат в форме капсул предназначен для применения взрослым и подросткам от 13 лет.

Рекомендуемая доза и длительность лечения инфекций у взрослых и подростков описаны в таблице ниже. Общая суточная доза для всех инфекций составляет 600 мг. Дозировка 1 раз в сутки в течение 10 дней столь же эффективна, как и дозировка 2 раза в сутки. Дозировка 1 раз в сутки не изучалась при пневмонии и кожных инфекциях. Следовательно, при этих инфекциях препарат 3-Динир следует принимать 2 раза в сутки. Препарат можно применять независимо от приема пищи.

Тип инфекции	Дозировка	Длительность лечения
Негоспитальная пневмония	300 мг каждые 12 часов	10 дней
Обострение хронического бронхита	300 мг каждые 12 часов	5-10 дней
	или 600 мг каждые 24 часа	10 дней
Острый гайморит	300 мг каждые 12 часов	10 дней
	или 600 мг каждые 24 часа	10 дней
Фарингит/тонзиллит	300 мг каждые 12 часов	5-10 дней
	или 600 мг каждые 24 часа	10 дней
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	300 мг каждые 12 часов	10 дней

Пациенты с почечной недостаточностью

У взрослых пациентов с $CL_{cr} < 30$ мл/мин доза цефдинира должна составлять 300 мг 1 раз в

сутки.

Пациенты на гемодиализе

Гемодиализ способствует выведению цефдинира из организма. Для пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе, начальная доза составляет 7 мг/кг (не более 300 мг) в каждый следующий день. В конце каждого сеанса гемодиализа следует принять дозу 7 мг/кг (не более 300 мг) цефдинира. Последующие дозы 7 мг/кг (не более 300 мг) затем назначают на каждый следующий день (то есть каждые 48 часов).

Дети.

Цефдинир в форме капсул не предназначен для лечения детей до 13 лет.

Передозировка.

Данные о передозировке цефдинира у людей отсутствуют. В исследованиях острой токсичности на грызунах однократное пероральное введение цефдинира в дозе 5600 мг/кг не приводило к развитию никаких побочных реакций. Токсичные признаки и симптомы при передозировке других β-лактаменных антибиотиков включают тошноту, рвоту, эпигастральный дистресс, диарею и судороги. При гемодиализе цефдинир удаляется из организма, что может быть полезным при серьезных токсических реакциях, вызванных передозировкой, особенно в случае нарушения функции почек у пациента.

Побочные реакции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость слизистой рта, стоматит, метеоризм, боли в животе, тошнота, диарея, нарушение стула, диспепсия, псевдомембранозный колит, острый энтероколит, геморрагический колит, геморрагическая диарея, непроходимость кишечника, запор, анорексия, язва, мелена.

Со стороны дыхательной системы: ощущение удушья, острая дыхательная недостаточность, индуцированное воспаление легких, приступ астмы, эозинофильная пневмония, идиопатическая интерстициальная пневмония.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, потеря сознания, судороги, гиперкинезия, непроизвольные движения и рабдомиолиз.

Со стороны крови и лимфатической системы: расстройства свертывания крови (синдром диссеминированной внутрисосудистой коагуляции), гранулоцитопения, нейтропения, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения и агранулоцитоз, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, геморрагия.

Со стороны иммунной системы: сывороточный синдром, анафилактический шок (в редких случаях – с летальным исходом).

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность, острый гепатит, молниеносный гепатит, нарушение функции печени, включая холестааз, желтуха.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, токсическая нефропатия, острая почечная недостаточность, нефропатия.

Аллергические реакции: высыпания, кожный зуд, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактические реакции, макулопапулезная сыпь, аллергический васкулит, эксфолиативный дерматит, узловатая эритема, токсический эпидермальный некролиз, отек гортани и лица, шок, конъюнктивит, лихорадка.

Со стороны биохимических показателей: повышение АСТ, повышение содержания амилазы в крови, ложноположительный тест на содержание глюкозы в моче.

Эффекты, обусловленные биологическим действием: зуд, бели, кожный кандидоз, вагинальный кандидоз, вагинит.

Другие: склонность к кровотечениям, кровотечения и кровоизлияния, боль в груди, артериальная гипертензия, астения.

Срок годности. 3 года от даты изготовления *in bulk*.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 капсул в блистере. По 1 блистеру помещают в пачку.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат» (упаковка из *in bulk* фирмы-производителя ФармаВижн Санай ве Тикарет А.С., Турция).

Заявитель. ТОВ «АРТЕРИУМ ЛТД», Украина.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.