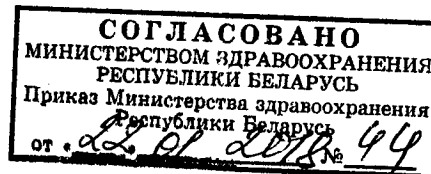


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ИКСИМ ЛЮПИН**Торговое название:** Иксим Люпин / Ixime Lupin**Международное непатентованное название:** цефиксим**Форма выпуска:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.**Состав.**

Каждые 5 мл суспензии содержат:

активный ингредиент: цефиксим (в виде цефиксима тригидрата) 100 мг;*вспомогательные вещества:* ксантановая камедь, натрия бензоат, кремния диоксид коллоидный, сахароза, клубничный ароматизатор 052311 APO551 (ароматизатор, идентичный натуральному, кукурузный мальтодекстрин, триэтилцитрат, пропиленгликоль, вода очищенная).**Описание.***Порошок:* От почти белого до бледно-желтого цвета порошок.*Готовая суспензия:* От почти белого до желтого цвета суспензия с характерным фруктовым запахом.**Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные средства для системного применения.

Цефалоспорины III поколения.

Код АТС: J01DD08**Фармакологические свойства**

Цефиксим представляет собой полусинтетический антибиотик цефалоспоринового ряда.

Фармакодинамика

Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки бактерий.

Цефиксим проявлял активность в отношении большинства культур следующих микроорганизмов, как *in vitro*, так и в условиях клинических инфекций (см. раздел «Показания к применению»):

Грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes

Грамотрицательные микроорганизмы

*Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae*Имеются следующие данные относительно активности *in vitro*, но их клиническое значение неизвестно. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) цефиксима в условиях *in vitro* составляет 1 мкг/мл или менее относительно большинства ($\geq 90\%$) культур бактерий, указанных ниже; однако, безопасность и эффективность Иксима при лечении клинических инфекционных заболеваний, вызванных этими микроорганизмами, не была установлена в адекватных и хорошо контролируемых клинических исследованиях:

Грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilus parainfluenzae, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia species, Salmonella species, Shigella species, Citrobacter amalonaticus, Citrobacter diversus, Serratia marcescens.

Фармакокинетика**Абсорбция**

При приеме внутрь суспензии биодоступность составляет около 40% - 50%, не зависимо от приема пищи; однако, время максимального всасывания повышается примерно на 0,8 часов при приеме вместе с пищей. Максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке у взрослых здоровых добровольцев после приема внутрь суспензии в дозе 200 и 400 мг составляет 3 мкг/мл (в диапазоне от 1 до 4,5 мкг/мл) и 4,6 мкг/мл (в диапазоне 1,9 – 7,7 мкг/мл), соответственно.

Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) после однократного приема составляет 2-6 ч для суспензии в дозе 400 мг и 2-5 ч для суспензии в дозе 200 мг.

Распределение

Связывание с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет примерно 65%. При исследовании многократного приема было установлено небольшое накопление лекарственного средства в плазме крови или моче после приема препарата в течение 14 дней.

Адекватные данные по уровню содержания цефиксима в спинномозговой жидкости отсутствуют.

Метаболизм и выведение

Доказательства относительно метаболизма цефиксима в условиях *in vivo* отсутствуют. Примерно 50% всосавшейся дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов. В исследованиях на животных было отмечено, что цефиксим также выводится и с желчью, в количестве, превышающем 10% принятой дозы. Период полувыведения цефиксима из плазмы крови у здоровых людей не зависит от лекарственной формы и составляет в среднем 3 – 4 часа, но может колебаться в пределах до 9 часов у некоторых здоровых добровольцев.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пожилые пациенты: Средние значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) по достижении равновесного состояния у пациентов пожилого возраста примерно на 40% выше, чем средние значения у других здоровых взрослых. Различия в фармакокинетических параметрах между 12 молодыми и 12 пожилыми пациентами при приеме 400 мг цефиксима один раз в день в течение 5 дней можно резюмировать в виде следующей таблицы 1:

Таблица 1. Фармакокинетические параметры (среднее значение \pm стандартное отклонение) цефиксима у молодых и пожилых лиц		
Фармакокинетический параметр	Молодые	Пожилые
C_{max} (мг/л)	4,74 \pm 1,43	5,68 \pm 1,83
T_{max} (ч)*	3,9 \pm 0,3	4,3 \pm 0,6
AUC (мг.ч/л)*	34,9 \pm 12,2	49,5 \pm 19,1
$T_{1/2}$ (ч)*	3,5 \pm 0,6	4,2 \pm 0,4
C_{ave} (мг/л)*	1,42 \pm 0,50	1,99 \pm 0,75

* Различие между возрастными группами было значительным ($p < 0,05$).

Однако, увеличение данных показателей не являлось клинически значимым (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность: У лиц с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 20-40 мл/мин) средний период полувыведения цефиксима из плазмы крови удлиняется до 6,4 часов. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 20 мл/мин) период полувыведения удлиняется в среднем до 11,5 часов. Препарат не выводится в значительной степени из крови при гемодиализе, или при перитонеальном диализе. Тем не менее, исследования показали, что при приеме в дозах 400 мг, пациенты, проходящие гемодиализ, имеют схожие профили концентрации препарата в крови по сравнению с лицами с клиренсом креатинина 21 – 60 мл/мин.

Из-за разности в биодоступности суспензию не рекомендуется заменять таблетками при терапии среднего отита (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени: У пациентов с циррозом печени период полувыведения возрастает до 6,4 ч, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) - 5,2 ч; одновременно увеличивается доля препарата, элиминирующегося почками. C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) не изменяется.

Показания к применению

В целях снижения развития микроорганизмов, устойчивых к лекарственному средству, и поддержания эффективности действия цефиксима, как и других антибактериальных препаратов, Иксим Люпин следует использовать только для лечения инфекций, которые предположительно или доказанно являются вызванными микроорганизмами, чувствительными к антибиотику. Информация, по ее получении, относительно выделенной культуры бактерий и их резистентности, должна приниматься во внимание при выборе или изменении антибактериальной терапии. При отсутствии таких данных при выборе терапии следует принимать во внимание местную эпидемиологическую картину и особенности резистентности микроорганизмов. Необходимо учитывать официальные местные руководства (например, национальные рекомендации) по надлежащему использованию антибактериальных средств. Иксим Люпин (цефиксим) представляет собой антибактериальное лекарственное средство цефалоспоринового ряда, который показан для лечения в первую очередь детей, начиная с 6 месяцев и старше, при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными культурами указанных микроорганизмов:

- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*.

- Средний отит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, и *Streptococcus pyogenes*.

- Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (фарингиты и тонзиллиты), вызванные *Streptococcus pyogenes*. (Примечание. Препаратом выбора для лечения инфекционных заболеваний, вызванных *Streptococcus pyogenes*, является пенициллин. Цефиксим, как правило, является эффективным относительно *Streptococcus pyogenes*, локализующихся в носоглотке; однако, данные, определяющие эффективность цефиксима относительно предотвращения развития в последующем острой ревматической лихорадки, отсутствуют.)

- Обострения хронического бронхита, вызванные *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

- Неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки, вызванная *Neisseria gonorrhoeae* (продуцирующими и не продуцирующими пенициллиназу культурами).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефиксиму, другим цефалоспорином и вспомогательным компонентам препарата. Повышенная чувствительность немедленного типа и/или тяжелые реакции гиперчувствительности к пенициллину или другим бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 6 месяцев.

Способ применения и дозы

Внутрь. Дозируют мерным стаканчиком, из расчета 100 мг в 5 мл.

Дети (в возрасте от 6 месяцев и старше).

Рекомендуемая доза цефиксима составляет 8 мг/кг массы тела в день. Может быть принята в виде разовой суточной дозы, или в два приема, по 4 мг/кг каждые 12 часов.

(Примечание. Рекомендуемая доза была определена для различных диапазонов массы тела детей, см. таблицу 2.)

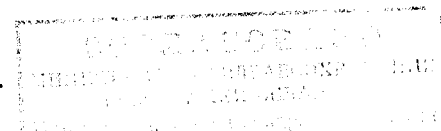


Таблица 2. Рекомендуемые дозы для детей (указаны в зависимости от диапазона массы тела и округлены для удобства дозирования и отмеривания).		
Масса тела (кг)	Дневная доза (мг)	Объем суспензии концентрации 100 мг/ 5 мл (мл)
5 – 7,5	50	2,5
7,6 – 10	80	4
10,1 – 12,5	100	5
12,6 – 20,5	150	7,5
20,6 – 28	200	10
28,1 – 33	250	12,5
33,1 - 40	300	15
40,1 - 45	350	17,5
45,1 и более	400	20

Для детей с массой тела более 45 кг или старше 12 лет и взрослых рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки (или по 200 мг 2 раза в сутки). При лечении неосложненной гонококковой инфекции мочеиспускательного канала и шейки матки рекомендуется прием 400 мг однократно.

Для лечения среднего отита следует применять только суспензию (или жевательные таблетки), так как в результате клинических исследований было показано, что концентрация лекарственного средства в плазме крови достигает больших значений при приеме лекарственного средства в форме суспензии, чем в виде таблеток.

Лекарственное средство можно принимать не зависимо от приема пищи.

При инфекционных заболеваниях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен быть не менее 10 дней.

Иксим Люпин может назначаться при нарушении функции почек. Обычные дозы и схемы лечения могут применяться у пациентов с клиренсом креатинина 60 мл/мин и более. Взрослым пациентам с почечной недостаточностью дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина (КК) в сыворотке крови: при КК 21-59 мл/мин, а также пациентам, находящимся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить до 260 мг в день (13 мл суспензии концентрации 100 мг/5 мл); при КК 20 мл/мин и менее, а также пациентам с перитонеальным диализом суточную дозу следует уменьшить до 170 мг в день (8,6 мл суспензии концентрации 100 мг/5 мл). Перитонеальный и гемодиализ не выводят значительное количество лекарственного средства из организма, однако пациенты, находящиеся на диализе, должны находиться под тщательным наблюдением.

Проведенные клинические исследования не включали достаточное число пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить отличия в реакции по сравнению с молодыми пациентами. Другие сообщения по клиническому опыту применения не выявили существенных различий в эффективности у пожилых и более молодых лиц. Фармакокинетические исследования показали различия в фармакокинетических параметрах (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»), но эти различия были незначительными и не указывают на необходимость коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста.

При печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

При пропуске очередного приема лекарственного средства необходимо как можно скорее принять суспензию, пока не приблизилось время очередного приема. Если к этому моменту подошло время принять следующую дозу лекарства – не принимать пропущенную дозу. Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Способ приготовления суспензии. Перевернуть флакон и встряхнуть порошок. Во флакон с препаратом добавляют приблизительно половину (17 мл) необходимого объема (34 мл)

охлажденной до комнатной температуры кипяченой воды, закрывают крышкой, тщательно взбалтывают до образования гомогенной суспензии. Далее добавляют охлажденную кипяченую воду до метки (стрелки), указанной на этикетке, закрывают крышкой, тщательно взбалтывают до образования гомогенной суспензии. Дают отстояться в течение 5 мин.

Перед употреблением готовую суспензию хорошо взбалтывают.

Использовать не позднее 14 суток после приготовления.

Побочное действие

При приеме цефиксима были зарегистрированы следующие побочные эффекты с частотой менее, чем 1 на 50 (менее 2%).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, стоматит, запоры, боль в животе, дисбактериоз; в ходе клинических испытаний было выявлено несколько документально подтвержденных случаев псевдомембранозного колита (проявление симптомов псевдомембранозного колита возможно во время или после окончания лечения).

Со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные реакции (в том числе шок), кожная сыпь, крапивница, лекарственная лихорадка, зуд, ангионевротический отек (отек Квинке), отек лица. Поступали сообщения о проявлениях мультиформной экссудативной эритемы (в т.ч. синдрома Стивенса-Джонсона), сывороточной болезни.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз (АлАТ и АсАТ) и щелочной фосфатазы, гепатит, желтуха.

Со стороны почек: транзиторное повышение уровня азота мочевины крови или креатинина, острая почечная недостаточность.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, судороги.

Со стороны крови и лимфатической системы: транзиторные тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового времени, увеличение ЛДГ (лактатдегидрогеназы), панцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия.

Со стороны лабораторных показателей: гипербилирубинемия.

Прочие побочные реакции: генитальный зуд, вагинит, кандидомикоз, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Побочные реакции, характерные для антибиотиков класса цефалоспоринов: аллергические реакции, суперинфекция, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, нарушение функции печени, включая холестаза, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечение, колит.

Отмечалось влияние некоторых цефалоспоринов на развитие судорог, особенно при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Передозировка»). При проявлении судорог прием препарата должен быть немедленно прекращен, в случае клинических показаний может быть назначена противосудорожная терапия.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Передозировка

Симптоматика: повышение риска развития побочных реакций.

Лечение: специфического антидота не существует, показано промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия, включающая применение глюкокортикостероидов, инфузионную терапию, искусственную вентиляцию легких. Процедура перитонеального и гемодиализа не влияет существенно на концентрацию цефиксима в плазме крови, соответственно, гемо- или перитонеальный диализ не эффективны. Небольшое число побочных реакций, проявляющихся у взрослых здоровых добровольцев, получавших цефиксим в разовой дозе до 2 г, не отличались от наблюдаемого профиля у пациентов, получавших препарат в рекомендованных терапевтических дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Карбамазепин. Было выявлено повышение уровня карбамазепина при совместном приеме с цефиксимом. Лекарственный мониторинг может оказать помощь в выявлении изменений в концентрации карбамазепина в плазме крови.

Варфарин и антикоагулянты. Поступали сообщения об увеличении протромбинового времени, с/без клонических кровотечений, при совместном приеме этих препаратов с цефиксимом.

Лекарственное воздействие на лабораторные тесты. Ложноположительная реакция на кетоновые тела в моче может наблюдаться при использовании тестов с нитропруссидом, но не при использовании тестов с нитроферрицианидом.

Прием цефиксима может привести к ложноположительной реакции мочи на глюкозу при использовании растворов Бенедикта или Феллинга, реактива Clinitest®. Рекомендуется проводить тесты, основанные на ферментативной реакции с использованием глюкозооксидазы, например, реактивов Clinistix® или TesTape® (Примечание. Clinitest® и Clinistix® являются зарегистрированными товарными знаками компании Ames Division, Miles Laboratories, Inc. TesTape® является зарегистрированной торговой маркой компании Eli Lilly and Company).

Имеются сообщения о ложноположительной прямой реакции Кумбса при приеме других цефалоспоринов, поэтому возможна положительная реакция Кумбса при лечении цефиксимом.

Меры предосторожности

Реакции гиперчувствительности. Отмечались анафилактические / анафилактоидные реакции (включая шок) при приеме цефиксима. Перед началом лечения необходимо провести тщательный анализ по определению наличия в анамнезе пациента аллергических реакций на цефалоспорины, пенициллины или другие лекарственные средства. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пенициллин-чувствительным пациентам, так как перекрестная гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам точно установлена и может наблюдаться у до 10% пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе. При проявлении аллергической реакции прием лекарственного средства необходимо отменить.

Диарея, связанная с Clostridium difficile. Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD, Clostridium difficile-Associated Diarrhea) отмечалась при приеме практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и Иксим Люпин; тяжесть проявления заболевания может изменяться от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами приводит к изменению нормальной микрофлоры кишечника, с усилением роста Clostridium difficile, продуцирующих токсины А и В, способствующих развитию CDAD. Гипертоксины, продуцируемые C. difficile, приводят к повышению заболеваемости и смертности, так как эти инфекционные агенты могут быть устойчивы к антибактериальной терапии, и возможно, потребуются проведение колэктомии. CDAD должна подозреваться у всех пациентов, у которых развивается диарея после приема антибиотиков. Необходимо тщательное медицинское наблюдение, так как развитие CDAD отмечалось на протяжении более двух месяцев после терапии антибактериальными препаратами.

Если CDAD подозревается или подтверждена, продолжение приема антибиотиков, не действующих на C. difficile, должно быть прекращено. Назначается соответствующий прием жидкости и электролитов, белковых добавок, антибиотиков, активных в отношении C. difficile, и, при наличии клинических показаний, проводится хирургическое вмешательство.

Корректировка дозы при почечной недостаточности. Доза препарата Иксим Люпин должна быть скорректирована у пациентов с почечной недостаточностью, а также находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном и гемодиализе. Пациенты на диализе должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Коагуляционные эффекты. Цефалоспорины, включая цефиксим, могут приводить к снижению протромбиновой активности. В группу риска входят больные с почечной или печеночной недостаточностью, с низким алиментарным статусом (истощенные), а также пациенты,

получающие длительный курс антимикробной терапии, и пациенты, предварительно стабилизированные на антикоагулянтной терапии. У пациентов группы риска следует контролировать протромбиновое время и при необходимости назначить им экзогенный витамин К.

Развитие микроорганизмов, резистентных к действию лекарственного средства. Назначение препарата Иксим Люпин при отсутствии точных или уверенно подозреваемых данных о наличии бактериальной инфекции является вредным для пациента, и увеличивает риск развития резистентных микроорганизмов.

Препарат содержит сахарозу в количестве 2,31 г на дозу (5 мл приготовленной суспензии), что необходимо принимать во внимание пациентам с сахарным диабетом, а также с редкой врожденной непереносимостью фруктозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозной-изомальтазной недостаточностью. Препарат может вызвать повреждение зубов при длительном применении (от 2 недель и более).

ЧД РБ

Применение у детей

7286 - 2014

Безопасность и эффективность применения цефиксима у *детей* в возрасте младше шести месяцев не установлена. Частота развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диареи и жидкого стула, у детей, принимавших суспензию, была сравнима с частотой, наблюдаемой у взрослых пациентов, принимавших препарат в виде таблеток.

Применение у пожилых пациентов

Проведенные клинические исследования не включали достаточное число пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить отличия в реакции по сравнению с молодыми пациентами. Другие сообщения по клиническому опыту применения не выявили существенных различий в эффективности у пожилых и более молодых лиц. Фармакокинетические исследования показали различия в фармакокинетических параметрах (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»), но эти различия были несущественными и не указывают на необходимость коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение при нарушении функции почек

Доза цефиксима должна быть скорректирована у пациентов с почечной недостаточностью, а также находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном и гемодиализе. Пациенты на диализе должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение в период беременности, родов и лактации

Беременность.

Категория риска при беременности – В.

Исследование репродуктивной функции было проведено на мышах и крысах в дозах, в 40 раз превышающих дозы для человека; доказательств вредного воздействия цефиксима на плод не обнаружено. Адекватных и контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Поскольку исследования репродуктивной функции у животных не всегда позволяют спрогнозировать реакцию человеческого организма, то препарат следует принимать во время беременности только в случае крайней необходимости.

Роды и родоразрешение.

Исследований применения цефиксима во время родов не проводилось. Применение препарата возможно только в случае крайней необходимости.

Лактация.

Неизвестно, проникает ли цефиксим в грудное молоко. На время лечения препаратом следует временно прекратить грудное вскармливание.



Влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами

Препарат не оказывает влияние на вождение автотранспортом и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Упаковка

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл.

Порошок 25 г для приготовления 50 мл суспензии помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полипропилена, с защитным замком от детей, и прокладкой из ламинированной алюминиевой фольги с надписью «LUPIN». На крышке на английском языке указывают: «CLOSE TIGHTLY» (т.е. закрывать плотно), «TO OPEN» (т.е. открывать), «PUSH DOWN AND UNSCREW» (т.е. нажать и открутить). На флакон наклеивают этикетку со стрелкой, обозначающей уровень добавляемой воды. Один флакон помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению и мерным полиэтиленовым стаканчиком (надетым на крышку флакона).

Условия хранения

В защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года (порошок). Не использовать после истечения срока годности.

2 недели (суспензия, приготовленная в соответствии с инструкцией).

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача

Информация о производителе

«ЛЮПИН Лтд.», Индия

Юридический адрес: Калпатару Инспайр, 3 этаж, Офф Вестерн Экспресс Хайвэй, Сантакруз (Ист), Мумбай 400055, Индия

Адрес места производства: 198-202, Нью Индастриал Эриа № 2, Мандидип – 462046, Дист. Райсен, М. П.

Представительство в РФ

119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д. 9, оф. 40.

Тел./факс: (495) 988-42-36

E-mail: eugeniyaandreeva@lupin.com

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в РФ.

