

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доксеф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Доксеф, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефподоксим.

Доксеф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 130,45 мг (100,00 мг) цефподоксима проксетила (в пересчете на цефподоксим).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 9,00 мг (см. раздел 4.4).

Доксеф, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 260,89 мг (200,00 мг) цефподоксима проксетила (в пересчете на цефподоксим).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 18,00 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Доксеф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой «100» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Доксеф, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой «200» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Инфекции, вызванные чувствительными к цефподоксиму возбудителями:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, острый синусит, острый бронхит, пневмония, обострение хронического бронхита (в том числе у курильщиков и лиц старше 65 лет);
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей (цистит);
- неосложненная гонорея у женщин (гонорейный уретрит, гонорейный цервицит), инфекции аноректальной области у женщин, вызванные чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*;
- инфекции кожи и мягких тканей.

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

Для взрослых и детей старше 12 лет в следующих дозах:

Показания к применению	Дозирование	Продолжительность приема
Тонзиллит и фарингит	100 мг каждые 12 ч	5–10 дней
Пневмония	200 мг каждые 12 ч	14 дней
Острый максиллярный синусит Обострение хронического бронхита	200 мг каждые 12 ч	10 дней
Неосложненная гонорея у женщин (гонорейный уретрит, гонорейный цервицит), инфекции аноректальной области у женщин, вызванные <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	200 мг	Однократно
Инфекции кожи и мягких тканей	200 мг каждые 12 ч	7–14 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (цистит)	100 мг каждые 12 ч	7 дней

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная недостаточность: при клиренсе креатинина (КК) выше 40 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется; при КК 10–39 мл/мин/1,73 м² – разовая доза каждые 24 часа; при КК менее 10 – разовая доза каждые 48 часов.

Пациенты на гемодиализе – разовая доза после каждой процедуры гемодиализа.

Печеночная недостаточность: коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат не следует назначать детям в возрасте от 0 до 12 лет в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Способ применения

Внутри, во время еды. Необходимо запивать препарат достаточным количеством жидкости (1 стакан воды).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к цефподоксиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, другим цефалоспорином;
- тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе;
- грудное вскармливание;
- детский возраст до 12 лет;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы), поллиноз, бронхиальная астма, беременность, хронический колит, почечная недостаточность, совместное применение с «петлевыми» диуретиками и др. нефротоксичными лекарственными средствами.

Рекомендуется проявлять крайнюю осторожность при применении препарата Доксеф пациентами с аллергическими реакциями любого рода в анамнезе (например, поллиноз, бронхиальная астма), т.к. эти пациенты подвергаются повышенному риску тяжелых реакций гиперчувствительности. Применять Доксеф у пациентов с известной чувствительностью к цефалоспорином или реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе противопоказано (см. раздел 4.3).

Доксеф не следует применять у детей в возрасте младше 12 лет (см. раздел 4.3).

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2–3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь и метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Необходимо проведение тщательного мониторинга функции почек при применении Доксефа одновременно с препаратами, обладающими нефротоксичностью. Следует избегать одновременного применения Доксефа и «петлевых диуретиков». Также необходимо соблюдать осторожность при беременности, хроническом колите, почечной недостаточности.

У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция режима дозирования в зависимости от значения КК (см. раздел 4.2).

При лечении препаратом могут отмечаться ложноположительные результаты определения глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом).

Доксеф не является основным антибиотиком при терапии стафилококковой пневмонии, также не следует его применять при терапии нетипичной пневмонии, вызванной бактериями типа *Legionella*, *Mycoplasma* и *Chlamydia*.

Как и в отношении других β-лактамных антибиотиков, при продолжительном применении Доксефа возможно развитие нейтропении, очень редко — агранулоцитоза. Требуется проведение контроля показателей крови, при нейтропении терапию приостанавливают. У некоторых пациентов на протяжении лечения возможен положительный прямой тест Кумбса.

Продолжительное применение цефподоксима может привести к избыточному росту резистентных микроорганизмов.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось, что при применении цефподоксима у пациентов развивались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) и острый генерализованный экзантематозный пустилез, которые могут быть опасными для жизни, в т.ч. с летальным исходом. Пациентов следует информировать о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций. При появлении у пациента признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно отменить цефподоксим и назначить альтернативное лечение. Если

у пациента развилась любая тяжелая кожная нежелательная реакция на применение цефподоксима, лечение цефподоксимом нельзя возобновлять у данного пациента.

Нейротоксичность

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоринов. Симптомы включают энцефалопатию, судороги и/или миоклонус. Факторы риска включают пожилой возраст, почечную недостаточность, заболевания центральной нервной системы и внутривенное введение. При появлении симптомов нейротоксичности следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение препарата с диуретиками, аминогликозидами, полимиксином В, этакриновой кислотой повышает концентрацию препарата в крови, удлиняет период полувыведения ($T_{1/2}$), усиливает нефротоксичность.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) замедляют выведение цефалоспоринов почками, повышая риск развития кровотечения.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов уменьшают биодоступность вследствие изменения pH желудка. Антациды в высоких дозах (натрия гидрокарбонат, алюминия гидроксид) снижают абсорбцию. Необходим прием этих препаратов с интервалом 2–3 часа. Пробенецид уменьшает экскрецию цефалоспоринов.

Цефподоксим усиливает эффекты непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору и снижая протромбиновый индекс).

Рекомендуется контроль международного нормализованного отношения (МНО) во время и вскоре после совместного применения препарата с непрямыми антикоагулянтами.

При одновременном применении с другими бактерицидными антибиотиками проявляется синергизм, с бактериостатическими (макролиды, хлорамфеникол, тетрациклины) – антагонизм.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования у животных не выявили тератогенных или эмбриотоксических эффектов цефподоксима. Однако из-за отсутствия клинического опыта в период беременности препарат Доксеф, особенно во время первого триместра беременности, необходимо применять с осторожностью, сопоставляя потенциальную пользу для матери и возможный риск для плода.

Лактация

Цефподоксим проникает в материнское молоко в небольших количествах. Безопасность применения препарата Доксеф для детей при грудном вскармливании не установлена.

Нельзя исключать влияние цефподоксима на ребенка, находящегося на грудном вскармливании при его применении матерью в терапевтических дозах и риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефподоксимом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время приема препарата из-за риска развития головокружения и других нежелательных реакций необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицируют в соответствии с частотой их развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($1/10-1/100$); нечасто ($1/100-1/1000$); редко ($1/1000-1/10000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: грибковые суперинфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: тромбоцитоз (обратим после окончания лечения);

Редко: гемолитическая анемия, эозинофилия, агранулоцитоз, лимфоцитоз, анемия, лейкопения, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: аллергические реакции, в т.ч. отек Квинке, анафилактические реакции, бронхоспазм, анафилактический шок.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль, парестезия, головокружение.

Частота неизвестна: судороги.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

Нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: чувство тяжести в желудке, тошнота, рвота, метеоризм, диарея.

Редко: псевдомембранозный колит, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина.

Редко: острый гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Нечасто: эритема, кожная сыпь, крапивница, пурпура, кожный зуд.

Редко: мультиформная эритема (в т.ч. синдром Стивена-Джонсона), синдром Лайелла.

Частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: повышение концентрации креатинина и мочевины, острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и нарушения в месте введения:

Нечасто: астения, усталость и недомогание.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 +10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастральной области, диарея. В случае передозировки, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно возникновение энцефалопатии, как правило, обратимой при снижении уровня цефподоксима в плазме крови.

Лечение

В случае передозировки препарата выведение цефподоксима из организма осуществляют с помощью гемодиализа или перитонеального диализа, особенно при нарушении функции почек.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD13

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефподоксим представляет собой полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы цефалоспоринов III поколения. Цефподоксим – пролекарство, активным метаболитом которого является цефподоксим. Бактерицидная активность цефподоксима обусловлена подавлением синтеза пептидогликанов на рибосомном уровне в клеточных стенках бактерий.

Цефподоксим активен в отношении следующих грамположительных бактерий

- *Обычно чувствительные*

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные штаммы),

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

• Промежуточная чувствительность (возможна приобретенная резистентность)

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Staphylococcus saprophyticus

Staphylococcus pneumoniae (штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

• Резистентные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterobacter spp.

Staphylococcus aureus (метициллинрезистентные штаммы)

Streptococcus pneumoniae (пенициллинрезистентные штаммы)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Другие микроорганизмы

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Цефподоксим также активен в отношении *Acinetobacter spp.* (включая *Acinetobacter baumannii*), *Citrobacter spp.*, (включая *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes*), однако для этих видов эффективность действия в значительной степени определяется развивающейся резистентностью к цефподоксиму.

В отношении анаэробов проявляет слабую активность, включая значительную часть видов *Yersinia spp.* (включая *Yersinia enterocolitica*), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Цефподоксим неактивен в отношении метициллин-резистентных штаммов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (группы D), *Enterococcus spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* (в т.ч.), *Corynebacterium spp.* (группы J и K), *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides spp.*

Общие механизмы развития резистентности цефподоксима, как и других цефалоспориновых антибиотиков, обусловлены изменениями проницаемости мембраны или модифи-

кацией пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), выработкой бета-лактамазы, а также ингибированием доступа и проникновения молекул лекарственного вещества в области целевого действия.

Ниже перечислены пороговые значения МИК цефподоксима в отношении различных бактериальных патогенов:

Патогены	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i> *	≤ 1	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,5

* Только неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Цефподоксим – пролекарство, всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гидролизруется в тонком кишечнике до активного метаболита – цефподоксима.

Распределение и биотрансформация

После приема от 100 до 400 мг препарата через 2,0–3,0 ч достигается концентрация 1,2–4,5 мг/л, которая является терапевтической. Объем распределения составляет около 32 л. Абсолютная биодоступность – 50 %. Цефподоксим связывается с белками сыворотки крови (до 40 %).

Элиминация

Почками в неизменном виде выводится около 80 % дозы с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 2,1 до 3,9 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек экскреция снижается: при клиренсе креатинина 50–80 мл/мин, $T_{1/2}$ в среднем составляет 3,5 ч; при клиренсе креатинина 30–40 мл/мин, $T_{1/2}$ составляет 5,9 ч; при 5–29 мл/мин – 9,8 ч.

Пожилые пациенты

У лиц пожилого возраста, в том числе с бронхолегочной инфекцией, отмечается небольшое удлинение $T_{1/2}$ и концентрации цефподоксима в крови, однако не требующее коррекции дозы, за исключением пациентов с пониженной функцией почек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Кармеллоза кальция

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай белый 03-А-28718

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой Ал/Ал.

По 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia

АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje

Тел.: + 389 2 310 40 00

E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a

Тел.: (495) 502-92-97

E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

Республика Армения

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония

Тел.: + 389 2 310 40 00

E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

Торговые наименования препарата в государствах-членах
Российская Федерация – Доксеф
Республика Армения – Рексоцеф, Rhexocef

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Доксеф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>