

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕЦЕФ

(PECEF)

Склад:

діюча речовина: цефподоксим;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цефподоксиму проксетилу еквівалентно цефподоксиму 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбоксиметилцелюлоза; крохмаль кукурудзяний; кросповідон (тип Б); лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; Opadry White 03H58900 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, з чіткими краями, з відтиском «С1» з одного боку і гладкі з іншого боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, з чіткими краями, з відтиском «С7» з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Код АТХ J01D D13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефподоксиму проксетил є бета-лактамним антибіотиком, що належить до пероральних цефалоспоринів третього покоління. Після перорального застосування він абсорбується в кишечнику, де швидко гідролізується неспецифічними естеразами в цефподоксим, який потім системно абсорбується.

Механізм дії цефподоксиму полягає у пригніченні синтезу клітинної стінки бактерій шляхом

зв'язування з пеніцилінзв'язуючими білками (РВР). Це призводить до лізису бактеріальної клітини. Цефподоксим проявляє бактерицидну дію та стійкий до дії більшості бета-лактамаз, що продукуються грамнегативними бактеріями, але неактивний проти бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL).

Спектр антибактеріальної дії

Цефподоксим активний щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій. Його ефективність залежить від чутливості конкретного бактеріального штаму, яка визначається за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК).

Чутливі мікроорганізми:

- Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, стрептококи груп А (*S. pyogenes*), В (*S. agalactiae*), С, F, G, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Corynebacterium diphtheriae*.
- Грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (штами, що продукують і не продукують бета-лактамазу), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*.
- Помірно чутливі бактерії: метицилінчутливі стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*), незалежно від продукції пеніцилінази.

Стійкі мікроорганізми:

- *Enterococcus* spp., метицилін-стійкі стафілококи (MRSA, MRSE), *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*.

Критерії чутливості (EUCAST):

Мікроорганізм	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) (мг/л)	
	Чутливі (S ≤)	Резистентні (R >)
Enterobacterales (тільки не ускладнені інфекції сечовидільних шляхів)	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	точка розриву, знаходиться на стадії розробки	точка розриву, знаходиться на стадії розробки
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	8
<i>Streptococcus</i> groups A, C and G*	0,03	0,03
<i>Streptococcus</i> groups B (<i>S. agalactiae</i>)*	0,125	0,125
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
Поширеність набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного положення й часу для певних видів. Ці дані можуть лише вказувати на ймовірність того, що бактеріальний штам є чутливим до цього антибіотика. *Чутливість стрептококів груп А, В, С і G до цефалоспоринів визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну.		

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Абсорбція цефподоксиму проксетилу, прийнятого перорально натще у формі таблетки, що відповідає 100 мг цефподоксиму, становить 40–50 %. Вона збільшується з прийомом харчових продуктів, тому рекомендується застосовувати препарат під час їди.

Цефподоксиму проксетил абсорбується в кишечнику і гідролізується в активний метаболіт цефподоксим.

Розподіл.

Концентрація у плазмі крові.

Після перорального разового прийому дози 100 мг максимальна концентрація цефподоксиму у плазмі крові ($C_{\max}$) становить 1–1,2 мг/л. Після разового прийому дози

200 мг максимальна концентрація у плазмі крові становить 2,2–2,5 мг/л. В обох випадках (100 або 200 мг) $C_{\max}$ досягається ($T_{\max}$) за 2–3 години.

Залишкові концентрації через 12 годин після прийому 100 мг і 200 мг становлять відповідно 0,08 мг/л та 0,18 мг/л.

Після прийому протягом 14,5 дня дози 100–200 мг двічі на добу фармакокінетичні параметри цефподоксиму у плазмі крові не змінюються, що означає відсутність накопичення діючої речовини.

Об'єм розподілу цефподоксиму становить 30–35 л у молодих здорових добровольців (0,43 л/кг).

Зв'язування з білками плазми крові

Рівень зв'язування цефподоксиму становить 40 %, в основному з альбуміном. Таке зв'язування не має характеру насичуваності.

Проникнення у тканини і рідини

Цефподоксим добре проникає у паренхіму легенів, слизову бронхів, плевральну рідину, мигдалики та міжклітинну рідину.

Через 4–7 годин після разового прийому 100 мг концентрація в мигдаликах становить 0,24–0,1 мкг/г (20–25 % концентрації у плазмі крові).

Після разового прийому 200 мг цефподоксиму концентрація у міжклітинній рідині становить 1,5–2,0 мг/л (80 % концентрації у плазмі крові).

Через 3–12 годин після разового прийому 200 мг цефподоксиму концентрація в легенях становить 0,6–0,2 мкг/г; у плеврі - 0,6–0,8 мг/л.

У слизовій бронхів через 1–4 години після прийому 200 мг концентрація цефподоксиму становить близько 1 мкг/г (40–45 % концентрації у плазмі крові).

Виміряні концентрації перевищують мінімальну пригнічувальну концентрацію для чутливих організмів.

Біотрансформація та виведення.

Після абсорбції головним метаболітом є цефподоксим, що виділяється внаслідок гідролізу цефподоксиму проксетилу.

Цефподоксим дуже мало метаболізується.

Після абсорбції цефподоксиму проксетилу 80 % вивільненого цефподоксиму виводиться в незмінній формі з сечею.

Період напіввиведення цефподоксиму в середньому становить 2,4 години.

Пацієнти групи ризику.

Фармакокінетичні параметри цефподоксиму дуже мало змінюються у пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок.

Проте слабе підвищення максимальної концентрації у сироватці крові та періоду напіввиведення не потребує зниження дози для таких пацієнтів, за винятком осіб, у яких нирковий кліренс менше 40 мл/хв.

У разі ниркової недостатності, коли кліренс креатиніну менше 40 мл/хв, збільшення періоду напіввиведення з плазми крові та максимальної концентрації у плазмі крові вимагає зниження дози наполовину та прийому препарату 1 раз на добу.

У разі печінкової недостатності незначні кінетичні зміни, які спостерігаються, не потребують особливої корекції дозування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування у дорослих інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками, таких як:

- тонзиліти;
- гострі синусити;
- гострі бронхіти;
- загострення хронічних бронхітів;
- бактеріальні пневмонії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефподоксиму або інших препаратів групи цефалоспоринів, або до будь-якої з допоміжних речовин.

Негайні та/або тяжкі реакції підвищеної чутливості (анафілаксії) на пеніцилін або інші бета-лактамні антибіотики в анамнезі.

Рідкісна спадкова непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози-галактози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження показали, що біодоступність препарату зменшується приблизно на 30 %, якщо цефподоксим застосовувати з препаратами, які нейтралізують рН шлунка або інгібують секрецію кислоти. Таким чином такі препарати як антациди мінерального типу і H_2 -блокатори, наприклад ранітидин, які можуть призвести до збільшення рН шлункового соку, слід приймати через 2–3 години після застосування цефподоксиму.

H_2 -антагоністи гістаміну та антациди знижують біодоступність цефподоксиму.

Підвищення рівня рН шлунка: анти- H_2 (ранітидин) та антикислоти (гідроксид алюмінію, бікарбонат натрію) призводять до зниження біологічної ефективності.

Зниження рівня рН шлунка (пентагастрин) збільшує біологічну ефективність. Клінічні наслідки залишаються нез'ясованими.

Одночасне застосування з пробенецидом зменшує виведення цефалоспоринів. Цефалоспорини потенційно підвищують антикоагулянтний ефект кумаринів і знижують контрацептивний ефект естрогенів.

Рекомендується регулярно контролювати показники міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) під час і невдовзі після одночасного застосування цефподоксиму з пероральним антикоагулянтом. Хибнопозитивні результати реакції на глюкозу в сечі можливі у разі використання розчину Бенедикта чи Фелінга або тест-таблеток сульфату міді, але не при проведенні ферментативних реакцій у присутності глюкозооксидази.

Повідомляли про чисельні випадки посилення дії пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримують антибіотики. Чітко виражений інфекційний або запальний процес, вік і загальний стан пацієнта виявляються факторами ризику виникнення такої дії.

Незалежно від характеру їжі біологічна ефективність цефподоксиму підвищується, якщо препарат приймати під час їди.

Особливості застосування.

До початку лікування необхідно перевірити наявність в анамнезі пацієнта тяжких реакцій підвищеної чутливості до цефподоксиму, інших цефалоспоринів або до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибіотиків. Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі нетяжких реакцій гіперчутливості.

Як і у разі застосування інших бета-лактамних антибіотиків, були зареєстровані серйозні, а іноді й летальні реакції підвищеної чутливості. У разі появи тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефподоксимом слід негайно припинити і розпочати проведення відповідних

невідкладних заходів.

У разі тяжкої ниркової недостатності може виникнути необхідність у зменшенні дози препарату залежно від кліренсу креатиніну.

Цефподоксим завжди слід з обережністю призначати пацієнтам з наявністю в анамнезі шлунково-кишкового захворювання, особливо коліту.

Про випадки розвитку коліту, пов'язаного із застосуванням антибактеріального препарату, та псевдомембранозного коліту повідомлялося у разі застосування майже всіх антибіотиків, включаючи цефподоксим; за ступенем тяжкості ці стани можуть варіюватися від легкого до загрозового для життя. Це важливо взяти до уваги, якщо у пацієнтів під час або після застосування цефподоксиму розвивається діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування цефподоксимом та призначення специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, які інгібують перистальтику, призначати не слід.

Як і у разі застосування інших бета-лактамних антибіотиків, можуть розвинути нейтропенія і рідше – агранулоцитоз, особливо при тривалому лікуванні. Якщо лікування триває більше 10 днів, рекомендується контролювати показники системи крові; при виявленні нейтропенії лікування слід припинити.

Цефалоспорины можуть поглинатися поверхнею мембран еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти препарату. Це може призвести до позитивного тесту Кумбса і дуже рідко – до розвитку гемолітичної анемії. Перехресна реактивність на пеніцилін може спостерігатися у разі розвитку такої реакції.

Порушення функції нирок були відзначені у разі лікування цефалоспориновими антибіотиками, зокрема у поєднанні з потенційно нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди та/або діуретики. У таких випадках рекомендується контролювати функцію нирок.

Як і щодо інших антибіотиків широкого спектра, тривале застосування цефподоксиму проксетилу може призвести до надлишкового росту нечутливих мікроорганізмів, внаслідок чого може бути необхідно припинити лікування.

У разі будь-яких проявів алергії необхідно припинити застосування препарату.

Прийом цефалоспоринів вимагає попереднього обстеження, у 5-10 % пацієнтів з алергією на пеніцилін спостерігається перехресна реактивність на цефалоспорин.

Застосовувати цефалоспорины слід з надзвичайною обережністю пацієнтам із чутливістю до пеніциліну: необхідний суворий медичний нагляд з моменту першого застосування.

Застосування цефалоспоринів категорично забороняється у разі наявності в анамнезі алергії на цефалоспорины негайного типу. У разі підозри на таку алергію при першому прийомі препарату обов'язковою є присутність лікаря з метою лікування можливої анафілактичної реакції.

Реакції підвищеної чутливості (анафілаксії), що спостерігаються у зв'язку з цими двома типами бета-лактамів, можуть бути серйозними та іноді летальними.

Тяжкі шкірні побічні реакції. У післяреєстраційний період були зафіксовані випадки тяжких шкірних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням цефподоксимом, зокрема гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), синдром Стівенса — Джонсона (ССД),

токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку. Частота виникнення вказаних реакцій невідома. Під час призначення лікарського засобу пацієнтів потрібно проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за реакціями з боку шкіри. У разі появи симптомів, що вказують на ці реакції, застосування цефподоксиму слід негайно припинити та розглянути можливість альтернативного лікування. Якщо у пацієнта під час застосування цефподоксиму розвинулася серйозна реакція, така як ГГЕП, ССД, ТЕН або DRESS-синдром, лікування цефподоксимом не можна поновлювати в жодному разі.

Напад діареї може бути симптомом псевдомембранозного коліту, діагностика якого відбувається за допомогою колоноскопії. Такий випадок псевдомембранозного коліту, що рідко трапляється при застосуванні цефалоспоринів, вимагає негайного припинення лікування та початку відповідної специфічної терапії антибіотиками (ванкоміцин). У такому випадку необхідно повністю уникати прийому продуктів, що сприяють копростазу.

Даний лікарський засіб містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам із вродженою галактоземією, синдромом зниженого поглинання глюкози та галактози або дефіцитом лактази.

Бактеріостатичні антибіотики (хлорамфенікол, еритроміцин, сульфаніламід, тетрациклін) зменшують ефективність цефподоксиму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані про вплив цефподоксиму проксетилу на вагітність відсутні. Беручи до уваги очікувану користь, застосування цефподоксиму у період вагітності може розглядатися, незважаючи на недостатні клінічні дані та дані досліджень на тваринах. Слід з обережністю призначати препарат вагітним у разі нагальної потреби.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої або опосередкованої негативної дії препарату на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або на післяпологовий розвиток.

Цефподоксим проникає у грудне молоко людини, тому рекомендовано припинити годування груддю на період лікування.

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

Під час лікування цефподоксимом повідомляли про випадки запаморочення, що може вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим препарат застосовувати перорально 2 рази на добу з інтервалом 12 годин під час їди.

Гострий бактеріальний синусит: 2 таблетки по 200 мг на добу: по 1 таблетці (200 мг) вранці та ввечері. При гострих максиллярних синуситах ефективним є застосування препарату протягом 5 днів.

Тонзиліти: по 100 мг 2 рази на добу.

Гострий бронхіт: по 200 мг 2 рази на добу.

Загострення хронічних бронхітів: по 200 мг 2 рази на добу.

Бактеріальна пневмонія: по 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози препарату для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок не потрібна.

Порушення функції нирок.

Корекція дози цефподоксиму не потрібна, якщо кліренс креатиніну перевищує 40 мл/хв. Якщо кліренс креатиніну нижче 40 мл/хв, денну дозу слід зменшити наполовину та приймати 1 раз на добу.

Ниркова недостатність.

Корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю при кліренсі креатиніну більше

40 мл/хв/1,73 м³ не потрібна. Якщо значення кліренсу креатиніну нижче цього показника, дозу необхідно корегувати відповідним чином (див. таблицю нижче).

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза
39-10	Уніфіковану дозу ¹ призначати у вигляді разової дози кожні 24 години (тобто половину звичайної дози для дорослих)
<10	Уніфіковану дозу ¹ призначати у вигляді разової дози кожні 48 годин (тобто чверть звичайної дози для дорослих)
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	Уніфіковану дозу ¹ призначати після кожного сеансу діалізу

¹Уніфікована доза становить 100 мг або 200 мг залежно від типу інфекції. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально.

Порушення функції печінки.

Корекція дози не потрібна.

Діти.

На даний час відсутня інформація щодо застосування препарату дітям.

Передозування.

У разі передозування цефподоксиму показана підтримувальна та симптоматична терапія.

У разі передозування, зокрема у пацієнтів з нирковою недостатністю, може розвинутися енцефалопатія зворотної дії. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Головним чином спостерігалися розлади травної системи: діарея, нудота, блювання, болі в животі. Загальні розлади: астенія, втомлюваність, нездужання.

Також повідомляли про кілька рідкісних випадків таких побічних реакцій:

- *З боку травної системи:* як і у разі застосування інших антибіотиків широкого спектра, повідомляли про рідкісні випадки ентероколіту з геморагічною діареєю, а також про рідкісні випадки псевдомембранозного коліту, метеоризм, гострий панкреатит.
- *З боку гепатобіліарної системи:* помірне тимчасове підвищення трансаміназ, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і лужних фосфатаз, підвищення білірубіну, гострий гепатит.
- *З боку шкіри: алергічні реакції:* шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок, різні висипи, локалізований пухирчатий висип, поліморфна еритема, синдром Стівенса — Джонсона та синдром Лаєлла, еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (частота невідома), медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) (частота невідома).
- *З боку нервової системи:* головні болі, відчуття запаморочення, парестезії.
- *З боку нирок та сечовивідної системи:* слабе підвищення сечовини крові та креатинінемія, гостра ниркова недостатність.
- *З боку кровоносної системи:* тромбоцитоз, тромбоцитопенія, лейкопенія та гіпереозинофілія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, еозинофілія, лімфоцитоз, нейтропенія, лейкоцитоз.
- *З боку органів слуху і рівноваги:* дзвін у вухах.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Sai Парентералз Лімітед, Індія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 45А і Б, Промисловий парк Анріч, ІДА Болларам, Округ Санга Редді, Телангана, Болларам (Вілледж), Джиннарам (Мандал), Санга Редді (Дист.), Телангана, Індія.