ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ П-6654 / 21. 01. 2010
Одобрено: 45/ 14.12.09
РУ-9800337/ 21. 01. 2010

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствения продукт
Цефзил 125 mg/5 ml прах за перорална суспензия
CEFZIL 125 mg/5 ml powder for oral suspension

2. Качествен и количествен състав
Цефзил прах за перорална суспензия съдържа cefprozil (цефпрозил), еквивалентен на 125 mg безводен цефпрозил за 5 ml приготвена суспензия.

3. Лекарствена форма
Прах за перорална суспензия.

4. Клинични данни
4.1. Терапевтични показания
Цефзил е показан за лечение на пациенти със следните инфекции, причинени от чувствителни към цефпрозил бактерии.

- Инфекции на горните дихателни пътища, включващи фарингит, тонзилит и синузит.
- Инфекции на долните дихателни пътища, включващи бронхит и пневмония.
- Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани.
  ЗАБЕЛЕЖКА: Абсцесите обикновено изискват хирургичен дренаж.
- Неусложнени инфекции на пикочните пътища, включващи остър цистит.
- Остър среден отит

Необходимо е да се имат предвид официалните препоръки за подходящо използване на антибиотик.

4.2. Дозировка и начин на приложение
Цефзил може да се приема с или без храна. Храната не оказва влияние върху степента на абсорбция.

Препоръчвана дозировка

Възрастни и деца над 12 години – подходящо е използването на Цефзил таблетки.
Цефзил се прилага перорално при лечение на инфекции причинени от чувствителни бактерии в следните дози:

Инфекции на горните дихателни пътища	500 mg на 24 часа
Синузит	250 - 500 mg на 12 часа
Инфекции на долните дихателни пътища	500 mg на 12 часа
Неусложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg на 24 часа
Инфекции на кожата и кожните структури	250 mg на 12 часа или 500 mg на 24 часа

Бъбречно нарушение:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Цефпрозил може да се прилага при болни с увредена бъбречна функция. Не е необходима дозова корекция при стойности на креатининовия клирънс > 30 ml/min. При болни с креатининов клирънс < 30 ml/min, след приложение на първата стандартна доза, 50% от следващата стандартна доза се дава в нормалните дозови интервали. Цефпрозил се отстранява частично чрез хемодиализа; поради това се прилага след приключване на хемодиализата.

Чернодробно нарушение:
Не се изисква дозова корекция при болни с увредена чернодробна функция.

Деца и подрастващи
В клинични проучвания, Цефзил е прилаган на педиатрични пациенти, които са били на възраст най-малко 6 месеца.
~~Цефзил таблетки не е подходящ за употреба при деца. При деца трябва да се използва Цефзил перорална суспензия.~~

При среден отит, препоръчваната доза Цефзил е 15 mg/kg, прилагана на всеки 12 часа.

При инфекции на горните дихателни пътища, фарингит или тонзилит, препоръчваната доза Цефзил е 20 mg/kg веднъж дневно или 15 mg/kg/ден, разделена на две равни дози. При синузит, препоръчваната доза е 7,5 mg/kg до 15 mg/kg, прилагана на всеки 12 часа.

При неусложнени инфекции на кожата и кожните структури се препоръчват 20 mg/kg веднъж дневно.
Максималната детска дневна доза не трябва да надвишава максималната препоръчвана дневна доза при възрастни. При лечение на β-хемолитични стрептококови инфекции, терапевтични дози Цефзил се прилагат за 10 дни.
Безопасността и ефективността при деца под 6 месеца не е установена.

4.3. Противопоказания
Цефзил е противопоказан при болни със свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества. Освен това е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към антибиотици от класа на цефалоспорините.
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба
Преди започване на терапия с Цефзил е необходимо внимателно разпитване на болния за предхождащи реакции на свръчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарства.
Ако този антибиотик се приложи на пеницилин-чувствителни пациенти, необходимо е внимание поради кръстосана чувствителност между бета-лактамните антибиотици, която е добре документирана и се наблюдава при 10% от болните с данни за пеницилинова алергия. Ако настъпи алергична реакция към Цефзил, лечението се прекъсва. Тежки остри реакции на свръхчувствителност изискват спешно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Общата дневна доза Цефзил трябва да се намали при болни с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс ≤30 ml/min) поради високите и/или продължителни плазмени концентрации на антибиотика в сравнение с нормалните стойности. Цефалоспорините, в това число Цефзил, трябва да се прилагат с внимание при болни, получаващи съпътстващо лечение с мощни диуретици, тъй като се подозира, че тези вещества влошават бъбречната функция.
Продължителното използване на Цефзил може да доведе до развиване на резистентни бактериални щамове. Особено важно е болния да бъде под наблюдение. Ако по време на лечението настъпи суперинфекция, трябва да се вземат съответните мерки.
Докладван е положителен директен тест на Coombs по време на лечение с цефалоспоринови антибитотици.

Пациенти с фенилкетонурия
Цефзил за перорална суспензия съдържа фенилаланин (от аспартам) 28 mg на 5 ml (1 чаена лъжичка) приготвена суспензия, поради което е вреден за пациенти с фенилкатоурия.

Предупреждения и предпазни мерки за лекарствения клас
Диария, свързана с *Clostridium difficile* (CDAD), е докладвана при употребата на почти всички антибактериални средства, включително и Цефзил, и може да варира по сериозност от лека диария до фатален колит. CDAD трябва да се обсъди при всички пациенти, които развиват диария вследствие на употреба на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на анамнеза, тъй като е докладвана поява на CDAD повече от два месеца след приложението на антибактериални средства. Ако CDAD се подозира или се потвърди, може да се наложи прекратяването на едновременната употреба на антибиотици, които не са насочени срещу *C. difficile*.

Педиатрична употреба
Не са установени безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под 6 месеца.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие
Ефекти на други лекарства върху цефпрозил
Докладвана е нефротоксичност след едновременно прилагане на аминогликозидни антибиотици и цефалоспоринови антибиотици.
Едновременно прилагане на пробенецид удвоява площта под кривата ((AUC) за цефпрозил.

Взаимодействия с лекарства/лабораторни изследвания
Цефалоспориновите антибиотици могат да доведат до фалшиво положителни реакции за глюкоза в урината с меден редуктазен тест (Benedict или Fehling разтвори или с Clinitest таблетки), но не с ензимен тест за глюкозурия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

(глюкозооксидазен тест). Фалшиво отрицателна реакция може да се наблюдава при ферицианидния тест за глюкоза в кръвта. Наличието на цефпрозил в кръвта не води до взаимодействие с метода за изследване на креатинин в плазма и урина с алкален пикрат.
Както и при други цефалоспорини ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде понижена при едновременно приложение с Цефзил. По време на лечение с Цефзил трябва да се вземат допълнителни мерки за контрацепция.

4.6. Бременност и кърмене
Няма данни за увреждане на фетуса от цефпрозил монохидрат при проучвания на репродуктивността, проведени при зайци, мишки и плъховев дози съответно 0,8, 8,5 и 18,5 пъти максималните дневни дози при хора (1000 mg), основани на телесна повърхност (mg/m^2). Обаче не са провеждани адекватни и добре-контролирани проучвания при бременни жени. Поради това, че проучванията при животни неса показателни за хората, това лекарство трябва да се използва по време на бременност, само ако ясно и точно е определена нуждата от него.
По-малко от 0,3% от дозата, приложена на майка кърмачка, се екскретира в кърмата. Необходимо е повишено внимание, когато Цефзил се прилага в период на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини
Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции
Нежеланите лекарствени реакции при цефпрозил за подобни на онези, наблюдавани при други цефалоспорини за перорално приложение. Цефпрозил обикновено се понася добре при контролирани клинични изпитвания. Приблизително 2% от пациентите преустановяват лечение с цефпрозил заради нежеланите лекарствени реакции.

Таблицата по-долу включва всички нежелани лекарствени реакции, както са описани към момента в CCDS. Списъкът е представен по системо-органни класове, MedDRA терминология и честота, като са използвани следните категории: много чести (≥1/10), чести (≥1/100, < 1/10), нечести (≥1/1000, <1/100), редки (≥1/10000, <1/1000). много редки (< 1/10000) и с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Таблицата е съставена според препоръките на CIOMS работна група III и V и Указанията на Европейската комисия за Кратката характеристика на продукта.

Системо-органни класове	Честота	MedDRA термин
Инфекции и инфестации	Чести	Суперинфекция и вагинална инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Еозинифилия
	Нечести	Намален брой на белите кръвни клетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Редки	Тромбоцитопения и удължено протромбиново време
Нарушения на имунната система	Редки	Ангиоедем, анафилактична реакция и серумна болест
Нарушения на нервната система	Чести	Световъртеж
	Нечести	Състояние на объркване, безсъние, сомнолентност, психомоторна хиперактивност, нервност и главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Болка в корема, диария, гадене, и повръщане
	Редки	Колит и псевдомембранозен колит
	Неизвестна	Промяна в цвета на зъбите
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза и повишена аланин аминотрансфераза
	Нечести	Повишена в кръвта алкална фосфатаза
	Редки	Холестатична жълтеница и повишен билирубин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Дерматит
	Нечести	Обрив и уртикария
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе и генитален пруритус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишена уреа в кръвта и повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Пирексия

4.9. Предозиране

Единични дози, от порядъка на 5000 mg/kg, прилагани върху животни в проучванията за токсичност, нямат сериозни или летални последствия.

Цефзил се елиминира главно през бъбреците. При случаи на предозиране, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, хемодиализата подпомага отстраняването на цефпрозил от организма.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: второ поколение цефалоспорини, ATC: J01DC10.

Микробиология

Цефпрозил има *in vitro* активност срещу широк спектър от грамположителни и грамотрицателни бактерии. Бактерицидната активност на цефпрозил е резултат от

инхибирането на синтеза на клетъчната стена. Цефпрозил е активен срещу повечето щамове на следните микроорганозми *in vitro*:

Аероби, грамположителни микроорганизми:

- Стафилококи, вкл. *Staphylococcus aureus* (вкл. пеницилазо-продуциращи щамове); *S. epidermidis*; *S. saprophyticus*; *S. warnei*. (Заб. цефпрозил не е активен срещу метицилин-резистентни щамове стафилококи);
- Стрептококи, вкл. *Streptococcus pyogenes* (Стрептококи група А); *S. agalactiae* (Стрептококи група Б); *S. pneumoniae* (вкл. повечето интермедиерни пеницилин-резистентни щамове с пеницилин MIC от 0,1 до 1 μg/ml); Групи C, D, F & G стрептококи; Стрептококи от групаViridans;
- *Enterococcus durans*; *E. faecalis*; (заб: цефпрозил е неактивен срещу *E.faecium*);
- Други: *Listeria monocytogenes.*

Аероби, грамотрицателни микроорганизми:

- *Moraxella catarrhalis* (вкл. β-лактамазо продуциращи щамове);
- *Hemophilus influenzae* (вкл. β-лактамазо продуциращи щамове);
- *Citrobacter diversus*;
- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Neisseria gonorrhoeae* (вкл. пеницилаза- продуциращи щамове);
- *Proteus mirabilis*;
- *Salmonella* **sp.**;
- *Shigella* **sp.**;
- *Vibrio* **sp.** (Заб. Цефпрозил не е активен срещу повечето щамове на *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* и *Serratia*.)

Анаеробни микроорганизми:

Заб.: Повечето щамове от *Bacteroides fragilis* са резистентни на цефпрозил.

- *Clostridium difficile*; *C. perfringens*
- *Fusobacterium* **sp.**;
- *Peptostreptococcus* **sp.**;
- *Prevotella melanogenica* (познат като *Bacterioides melaninogenicus*)
- *Propionibacterium acnes*.

Тестове за чувствителност

Количествени методи, които изискват измерване на диаметрите на зоната, дават най-точна оценка за чувствителността на бактериите към антимикробните средства. Интерпретацията включва корелация на диаметъра, получен от диск тестовете, с минималната инхибиторна концентрация (MIC) за цефпрозил.

Дисковете за тестване на чувствителност към цефалоспорини (цефалотин дисковете) не са подходящи поради разлики в спектъра с цефпрозил. 30-μg цефпрозил дискове се използват за тестове на изолати *in vitro*.

Резултатите от лабораторните тестове от стандартен тест за чувствителност с един диск с 30-μg цефпрозил диск трябва да се интерпретират според следните критерии:

Диаметър на зоната (mm)	Интерпретации	MIC-корелация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

≥18	(S) чувствителен	≤8 μg/ml
15-17	(MS) умерено чувствителен	16 μg/ml
≤14	(R) резистентен	≥32 μg/ml

Резултат „чувствителен" показва, че патогенът вероятно ще бъде инхибиран от обикновено постижими кръвни концентрации. Резултат „умерено чувствителен" показва, че организмът ще бъде чувствителен, ако се използва висока доза или ако инфекцията е ограничена до тъкани и течности (напр. урина), в които се постигат високи антибиотични нива. Резултат „резистентен" показва, че постижимата концентрация на антибиотика вероятно няма да бъде инхибиторна.

Стандартизираните процедури изискват използването на лабораторни контролни организми.

5.2. Фармакокинетични свойства

Цефзил се резорбира добре след перорално приложение при приемане преди или по време на хранене. Пероралната бионаличност е приблизително 90%. Фармакокинетиката на цефпрозил не се променя от приложение с храна или антиациди. Средните плазмени концентрации след приложение на цефпрозил на гладно са представени в таблицата по-долу. Концентрациите в урината са около 60% от приложената доза.

Доза	Средни плазмени концентраци на цефпрозил* (μg/ml)			Уринна екскреция
	Връх (~1,5 часа)	4 часа	8 часа	(8 часа)
250 mg	6,1	1,7	0,2	60%
500 mg	10,5	3,2	0,4	62%
1000 mg (1 g)	18,3	8,4	1,0	54%

*Данните представляват стойностите на средните плазмени концентрации от 12 здрави доброволци. Фармакокинетичните данни са взети от лекарствена форма капсули; доказана е, обаче, биоеквивалентността на перорален разтвор, капсули, таблетки и перорална суспензия.

По време на първия 4-часов период след прилагане на лекарството, средните концентрации в урината след прилагане на дози от 250 mg, 500 mg и 1 g са приблизително 170 μg/ml, 450 μg/ml и 600 μg/ml съответно.

Свързването с плазмените протеини е около 36% и е независимо от концентрациите в диапазона от 2 μg/ml до 20 μg/ml. Средният плазмен полуживот при нормални индивиди е приблизително 1,3 часа.

Пиковите концентрации на цефпрозил в кожната мехурна течност са 3,0 и 5,8 μg/ml при пациенти, получаващи една доза от съответно 250 mg или 500 mg цефпрозил. Полуживотът в кожната мехурна течност (2,3 часа) е по-дълъг от този наблюдаван в плазмата.

След приложението на една доза от 15 или 20 mg/kg при пациенти с хроничен среден отит, концентрациите на цефпрозил в течността в средното ухо варира от

0,06 до 8,7 μg/ml. Концентрациите на цефпрозил в течността в средното ухо остават над MIC за повечето широко разпространени бактерии, свързвани със среден отит , за повече от 6 часа след прилагане на цефпрозил.
Няма данни за акумулиране на цефпрозил в плазмата на индивиди с нормална бъбречна функция след многократно приложение на перорални дози до 1 g на 8 часа за 10 дни.

Бъбречно увреждане
При болни с намалена бъбречна функция, удължаването на плазмения полуживот е свързано със степента на бъбречната дисфункция. При болни с пълна липса на бъбречна функция, плазменият полуживот на цефпрозил може да бъде и 5,9 часа. Полуживотът се скъсява чрез хемодиализа до 2,1 часа. Не са установени пътища на екскреция при пациенти със значително увредена бъбречна функция (вж. т. 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане
При болни с увредена чернодробна функция няма статистически значими разлики във фармакодинамичните параметри, когато се сравняват с тези при нормални контролни индивиди.

Гериатрични пациенти
Средната AUC, наблюдавана при пациенти в напреднала възраст на 65 години и повече, е около 35-60% по-висока от това при по-млади индивиди. Значението на тези зависими от възрастта вариации във фармакокинетиката на цефпрозил не са достатъчни, за да изискват корекция в дозовите режими.

Педиатрични пациенти и подрастващи
След приложение на еднократни дози от 7,5 mg/kg или 20 mg/kg на педиатрични пациенти, концентрациите на цефпрозил варират от 0,5 до 4,3 μg/g в тонзилите и варират от 0,4 μg/g до 4,9 μg/g в аденоидната тъкан. Концентрациите в тонзилите и аденоидната тъкан повече от 3,2 часа след дозиране са по-високи от минималните инхибиторни концентрации (MIC) за широко разпространени патогени, които причиняват фарингит или тонзилит.
Фармакокинетиката на цефпрозил е сравнима между деца (на възраст от 6 месеца до 12 години) и възрастни. Плазмените концентрации при деца, получаващи 7,5 до 30 mg/kg цефпрозил са сравними с тези, наблюдавани при възрастни пациенти, получаващи перорално 250-1000 mg. C_{max} се достига 1 до 2 часа след приложението и полуживотът на елиминация е 1,5 часа.

Пол
Средната AUC, наблюдавана при жени е приблизително 15-20% по-висока от тази при мъже. Значението на тези зависими от пола вариации във фармакокинетиката на цефпрозил не са достатъчни, за да изискват корекция в дозовите режими.

5.3. Предклинични данни за безопасност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не е наблюдаван мутагенен потенциал на цефпрозил в съответните прокариотни или еукариотни клетки *in vitro* или *in vivo*. Не са провеждани дългосрочни проучвания *in vivo* за оценяване на канцерогенния потенциал.
Проучванията за репродуктивност не показват увреждане на фертилитета при животни.

6. Фармацевтични данни
6.1. Списък на помощните вещества
натриев бензоат
полисорбат 80
микрокристална целулоза
аспартам 50
захароза
бананова есенция
ванилин
колоиден силициев диоксид
глицин
кармелоза натрий
натриев хлорид
DC antifoam (1%) на захароза
жълто багрило FD&C № 6, 1%
безводна лимонена киселина
ароматизатор гуарана
подсладител

6.2. Несъвместимости
Неприложимо.

6.3. Срок на годност
3 години

6.4. Специални условия за съхранение
Упътвания за приготвянето са описани върху опаковката. Разклатете добре преди всяка употреба. Контейнерът да се съхранява добре затворен. След смесване, да се съхранява в хладилник. След 14 дни неизползваната част да се изхвърли. Да се съхранява на стайна температура (под 30°C) преди приготвяне. Неприготвеният продукт не трябва да се използва след изтичането на срока на годност, отпечатан върху опаковката.

6.5. Данни за опаковката
Цефзил 125mg/5ml прах за перорална суспенсия: бутилка 60 ml готова суспензия.

6.6. Инструкции за употреба
Указания за приготвяне на пероралната суспензия:
Разтварянето на праха за перорална суспензия в бутилката трябва да става по следния начин:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Добавете вода до нивото, обозначено на бутилката.
- Разклатете добре бутилката до разтваряне на праха.
- Изчакайте няколко минути и ако е необходимо, добавете вода до нивото обозначено на бутилката.

Приготвената по този начин суспензия е готова за употреба. Тя трябва да се съхранява в хладилник и да се използва в срок от 14 дни.

За използване на дозиращата спринцовка, изтеглете от флакона необходимото количество готов разтвор, според лекарските указания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Kft; Szatadsag ter 7;
1054 Budapest, Унгария

8. Номер на разрешението за употреба

9800337

9. Дата на подновяване на разрешението за употреба

03/08/2004

10. Дата на актуализиране на текста

12/2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *