


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CEFZIL (Cefprozil)

ЦЕФЗИЛ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-9439 ; 11-9440 разрешение за употреба № 03-08-04.	
657/25-05-04	

1. Наименование на лекарствения продукт

CEFZIL 125 mg/5 ml прах за перорална суспенсия

CEFZIL 250 mg/5 ml прах за перорална суспенсия

2. Качествен и количествен състав

CEFZIL 125 mg/5ml прах за перорална суспенсия

Една 60 ml бутилка готова суспенсия съдържа:

Лекарствено вещество: cefprozil monohydrate еквивалентен на 2.5 g cefprozil.

CEFZIL 250 mg/5ml прах за перорална суспенсия

Една 60 ml бутилка готова суспенсия съдържа:

Лекарствено вещество: cefprozil monohydrate еквивалентен на 3 g cefprozil

3. Лекарствена форма

Прах за перорална суспенсия.

4. Клинични особености

4.1. Терапевтични показания

CEFZIL е показан за лечение на пациенти със следните инфекции причинени от чувствителни към cefprozil бактерии:

- Инфекции на горните дихателни пътища включващи фарингити, тонзилити, синусити и отити
- Инфекции на долните дихателни пътища включващи бронхити и пневмонии.
- Инфекции на кожата и кожните структури
- Неусложнени инфекции на пикочните пътища, включващи остри цистити.

Тестовите за чувствителност на културите се правят с използване на тест антибиотик за определяне на чувствителността на микроорганизмите към cefprozil.



4.2. Начин и метод на приложение

CEFZIL може да се приема с или без храна. Храната не оказва влияние върху степента на абсорбция.

Възрастни и деца над 12 години

Cefzil™ се прилага перорално при лечение на инфекции причинени от чувствителни бактерии в следните дози:

Инфекции на горните дихателни пътища	500 mg на 24 часа
Синузити	250 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	
- умерени	500 mg на 24 часа, една или две дози
- тежки	500 mg на 12 часа

Деца на възраст между 6 месеца и 12 години:

Инфекции на горните дихателни пътища:

Фарингити и тонзилити	20 mg/kg на 24 часа или 7.5 mg/kg на 12 часа
Отити	15 mg/kg на 12 часа

Особено важно е пациентите стриктно да спазват дозировъчния режим, който им е предписан.

Дозировъчната спринцовка в опаковката дава възможност точно да се дозира количеството лекарство, предписано от лекаря.

Препоръчва се преди употреба да се разклати бутилката със суспенсия.

Максималната детска дневна доза не трябва да надвишава максималната препоръчвана дневна доза при възрастни. При лечение на β -хемолитични стрептококови инфекции, терапевтични дози на CEFZIL се прилагат най-малко 10 дни.

Безопасността и ефективността при деца под 6 месеца не е установена.



Съобщава се обаче за натрупване на други цефалоспорини при новородени в резултат на продължителния полу-живот на лекарството в тази възрастова група.

Пациенти в напреднала възраст:

Здрави доброволци (> 65 години) получили единична доза CEFZIL от 1 g имат 35-60% по-високи стойности на AUC и 40% по-ниски стойности на бъбречен клирънс в сравнение със здрави възрастни доброволци на възраст от 20 до-40 години. При клиничните изследвания, когато пациентите в напреднала възраст получават обикновената препоръчвана доза при възрастни, клиничната ефективност и поносимост са сравними с тези при възрастни болни, които не са в напреднала възраст.

Увредена чернодробна функция:

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

Бъбречни увреждания:

CEFZIL 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. CEFZIL се отстранява частично чрез хемодиализа; Поради това се прилага след приключване на хемодиализата.

Указания за приготвяне на пероралната суспензия:

Разтварянето на праха за перорална суспензия в бутилката трябва да става по следния начин:

- 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.

4.3. Противопоказания

CEFZIL е противопоказан при болни със свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества. Освен това е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към цефалоспорини или химически подобни вещества (Виж 4.4.)

Противопоказания има и за болни от фенилкетонурия, тъй като и двете концентрации на пероралната суспензия съдържат аспартам.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Преди започване на терапия с CEFZIL е необходимо внимателно разпитване на болния за предхождащи реакции на свръхчувствителност 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 CEFZIL, лечението се прекъсва. Тежки остри реакции на свръхчувствителност изискват спешно лечение.

Лечението с антибактериални средства уврежда нормалната флора на колона и може да позволи развитието на клостридии. Изследвания са показали, че токсините произведени от *Clostridium difficile* са главната причина за “антибиотик-свързаните колити”.

Псевдомембранозният колит се съобщава при лечение с почти всички антибиотици и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Поради това е важно да се вземе под внимание тази диагноза при болни с данни за диария в резултат на приложение на антибиотици.



След като се постави диагноза псевдомембранозен колит е необходима съответна терапия. Препоръчва се оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението, особено при тежко болни.

При пациенти с известна или подозирана бъбречна недостатъчност, трябва да се провеждат внимателни клинични наблюдения и лабораторни тестове преди и по време на лечението.

Общата дневна доза CEFZIL 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 CEFZIL, 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 CEFZIL 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. CEFZIL трябва да се предписва с внимание на болни с предишни стомашно-чревни заболявания и особено колит. Пероралната суспензия съдържа натриев бензоат, който леко дразни кожата, очите и лигавицата на мембраните, като може да повиши опасността от жълтеница при новородените.

Суспензията също съдържа и захароза. Ето защо лекарственият продукт трябва да се използва с внимание при болни с наследствена непоносимост към фруктоза, със синдром на малабсорбция на глюкоза-галактоза и с недостиг на захароза-изомалтаза. Наличието на захароза трябва да се има предвид, когато лекарственият продукт се прилага на диабетици или болни на ниско калоричен режим.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на пробеницид удвоява AUC на Cefzil.

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 (глюкозна оксидаза). Фалшиво отрицателна реакция може да се наблюдава при



ферицианидният 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.

Съобщава се за положителни директни тестове на Coombs по време на лечение с цефалоспорини. Съпътстващата употреба на цефалоспорини и аминоклюкозиди е довела до нефротоксичност.

4.6. Бременност и кърмене

Изследване на репродуктивността е проведено при мишки, плъхове и зайци в дози 0,8, 8.5 и 18.5 пъти максималните дневни дози при хора (1000 mg), основани на телесна повърхност (mg/m^2) и не разкриват данни за увреждане на фетуса от CEFZIL. Няма адекватни и добре-контролирани изследвания при бременни жени. Поради това, че изследванията при животни не могат да предскажат точно отговора при хора, този антибиотик се използва по време на бременност само ако ясно и точно е определена нуждата от него.

Приложенито на CEFZIL не е изследвано по време на раждане. Прилага се само по строга необходимост.

По-малко от 0,3% от дозата приложена на майка кърмачка се екскретира в кърмата. Не е известен ефекта върху кърмачета. С внимание да се прилага в период на кърмене.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите странични ефекти при болни на терапия с CEFZIL са:

Гастроинтестинални: диария (2.9%), гадене (3.5%), повръщане (1%) и болки в корема (1%).

Хепатобилиарни: повишени стойности на SGOT (2%), SGPT (2%), алкална фосфатаза (0.2%) и билирубин (<0.1%). Както при някои пеницилини и други цефалоспорини, рядко се наблюдава холестатична жълтеница.



Свръхчувствителност: еритема (0.9%) и уртикария (0.1%). За тези реакции се съобщава по-често при деца, отколкото при възрастни. Появата на признаци и симптоми може да настъпи след започване на терапията и да отшуми няколко дни след приключване на лечението.

ЦНС: световъртеж (1%), хиперактивност, главоболие, раздразнителност, безсъние, обърканост и сомнолентност (<1%). Всички тези реакции са били обратими след приключване на терапията.

Хематологични: преходна левкопения (0.2%) и еозинофилия (2.3%). Рядко се съобщава за удължено протромбиново време.

Бъбречни: Слабо покачване на азотни тела (0.1%) и серумен креатинин (0.1%).

Други: обриви и суперинфекция (1.5%), генитален сърбеж и вагинит (1.6)

За някои от следните събития се съобщава рядко и без причинна връзка с приемане на цефпрозил: анафилаксия, ангиоедем, треска, серумна болест, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, тромбоцитопения, колити, в т.ч. и псевдомембранозен колит.

4.9. Свръхдозирание

Cefzil се елиминира главно през бъбреците. При случаи на свръхдозирание, особено при болни с нарушена бъбречна функция, хемодиализата подпомага отстраняването на лекарството от организма.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериално средство за системна употреба от класа на цефалоспорините, АТС : J01DA41.

Cefprozil е цефалоспорин има in vitro активност срещу широк спектър от грамположителни и грамтрицателни бактерии. Бактерицидната активност на цефпрозил е резултат от инхибирането на синтеза на клетъчната стена. Цефпрозил е активен срещу повечето щамове на следните микроорганизми in vitro:

Аероби, грамположителни микроорганизми:

- Staphylococci, вкл. Staphylococcus aureus (вкл. пеницилазо-продуциращи щамове),



- S. epidermidis; S.saprophyticus; S.warnei. (Заб. Cefprozil не е активен срещу метицилин-резистентни щамове стафилококи);
- Streptococci вкл. Streptococcus pyogenes (A -Group streptococci); Streptococcus agalactiae (B-Group streptococci); S.pneumoniae(вкл. повечето интермедиерни пеницилин-резистентни щамове с пеницилин MIC от 0.1 до 1 µg/ml); Групи C,D, F &G streptococci; Viridans-group streptococci;
- Enterococci включително Enterococcus durans; E.faecalis; (заб: CEFPROZIL е неактивен срещу E.faecium);
- Други: Listeria monocytogenes

Аероби, грамотрицателни микроорганизми:

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

Анаеробни микроорганизми:

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

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



Тестове за чувствителност

Cefprozil 30- μ g дискове се използват за тестове in vitro. Резултатите от лабораторните тестове трябва да се интерпретират според следните критерии:

Диаметър (mm)	Интерпретация	MIC -свързан
≥ 18	(S) чувствителен	$\leq 8 \mu\text{g/ml}$
15-17	(MS)умерено чувствителен	16 $\mu\text{g/ml}$
≥ 14	(R)резистентен	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$

Стандартизираните процедури изискват контролни организми.

5.2. Фармакокинетични свойства

Cefzil се резорбира добре след перорално приложение при приемане преди или по време на хранене. Абсолютната орална бионаличност е приблизително 90%. Фармакокинетиката на CEFZIL не се променя от приложение с храна или антиациди. Средните плазмени концентрации след приложение на цефпрозил преди хранене са представени в таблица. Концентрациите в урината са около 60% от приложената доза.

Доза (mg)	Средни плазмени концентрации на Cefprozil * ($\mu\text{g/ml}$)			Осемчасова уринна екскреция
	върх 1.5 h	след 4 h	след 8h	
250	6,1	1,7	0,2	60%
500	10,5	3,2	0,4	62%
1000	18,3	8,4	1,0	54%

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



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

Няма данни за акумулиране на цефпрозил в плазмата на индивиди с нормална бъбречна функция след многократно приложение на перорални дози до 1g на 8 часа за 10 дни.

При болни с намалена бъбречна функция, удължаването на плазменият 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.

Средното AUC наблюдавано при пациенти в напреднала възраст на 65 години и повече е около 35-60% по-високо от това при по-млади индивиди, като средното AUC при жени е около 15-20% по-високо от това при мъжете. Значението на тези зависими от възрастта и пола вариации във фармакокинетиката на Cefprozil не са достатъчни за да изискват корекция в дозовите режими.

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

След приложение на еднократни дози от 7,5 mg/kg или 20 mg/kg при болни, подложени на тонзилектомия, концентрациите на цефпрозил в тонзилите 1-4 часа след прилагане на лекарството варират от 0,4 µg/g до 4,9 µg/g . Тези концентрации са най-малко 25 пъти по-високи от MIC за Streptococcus Pyogenes.

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 cefprozil са сравними с тези, наблюдавани при възрастни пациенти получаващи перорално 250 -1000 mg. C_{max} се достига 1 до 2 часа след приложението и полу-животът е 1.5 часа.

Няма данни за CFS нивата на цефпрозил.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Цефпрозил се понася добре в проведените серии от предклинични токсикологични изследвания и изследвания на безопасността. Не е отбелязана остра токсичност при гризачи и маймуни на които е прилаган цефпрозил в еднократни дози от 5000 mg/kg и 3000 mg/kg съответно . Цефпрозил не е показал странични ефекти върху ЦНС и сърдечносъдовата система при плъхове и кучета. Страничните ефекти свързани със субакутната и хронична токсичност на цефпрозил при плъхове са леки и обратими и се изразяват в увеличаване теглото на бъбреците. Няма съответстващи промени в бъбречната морфология или биохимията на кръвта, доказващи наличие на нефротоксичност. Меки или течни на консистенция изпражнения са чест страничен ефект при всички животински видове и са описани за ентералната антибиотична активност на пероралния цефпрозил. Цефпрозил не се свързва с тератогенеза, ембриотоксичност или със странични ефекти върху репродуктивността, нито с никакви изменения в развитието на новороденото. Не са проведени изследвания за канцерогенност на цефпрозил, тъй като няма данни за мутагенност когато цефпрозил е тестван при прокариотни и еукариотни клетки *in vitro* или *in vivo*.

6. Фармацевтични особености

6.1. Списък на помощните вещества

CEFZIL прах за перорална суспензия: натриев бензоат, полисорбат 80, микрокристална целулоза, аспартам 50, захароза, бананова есенция, ванилин, колоидален силиконов диоксид, глицин, натриев карбоксиметилцелулоза, натриев хлорид, DC antifoam (1%) на захароза, жълто багрило FD&C № 6, 1%, безводна лимонена киселина, ароматизатор guaipana, подсладител.

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност



Прах за перорална суспензия: 3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Готовата перорална суспензия може да се съхранява 14 дни при 2-8 ° С .

6.5. Данни за опаковката

CEFZIL 125mg/5ml прах за перорална суспензия: бутилка 60 ml готова суспензия

CEFZIL 250 mg/5ml прах за перорална суспензия: бутилка 60 ml готова суспензия

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални инструкции / виж раздел 4.2/

7. Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Company

345 Park Avenue, New York, N.Y. / USA

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

10. Дата на (частична) актуализация на текста

2003 г.

