

ОДОБРЕН

ДАТА: R-1261/24.12.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

SEFROM 2 g powder for solution for infusion

ЦЕФРОМ 2g прах за инфузионен разтвор

2. Количествен и качествен състав

Един флакон съдържа 2.382g cefpirome sulphate, отговарящ на 2.0g cefpirome

3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Cefrom е показан за лечение на инфекции, или преди идентифициране на инфектиращия организъм, или когато са предизвикани от бактерии с установена чувствителност както следва:

Инфекции на долните отдели на дихателните пътища (бронхопневмония и лобарна пневмония).

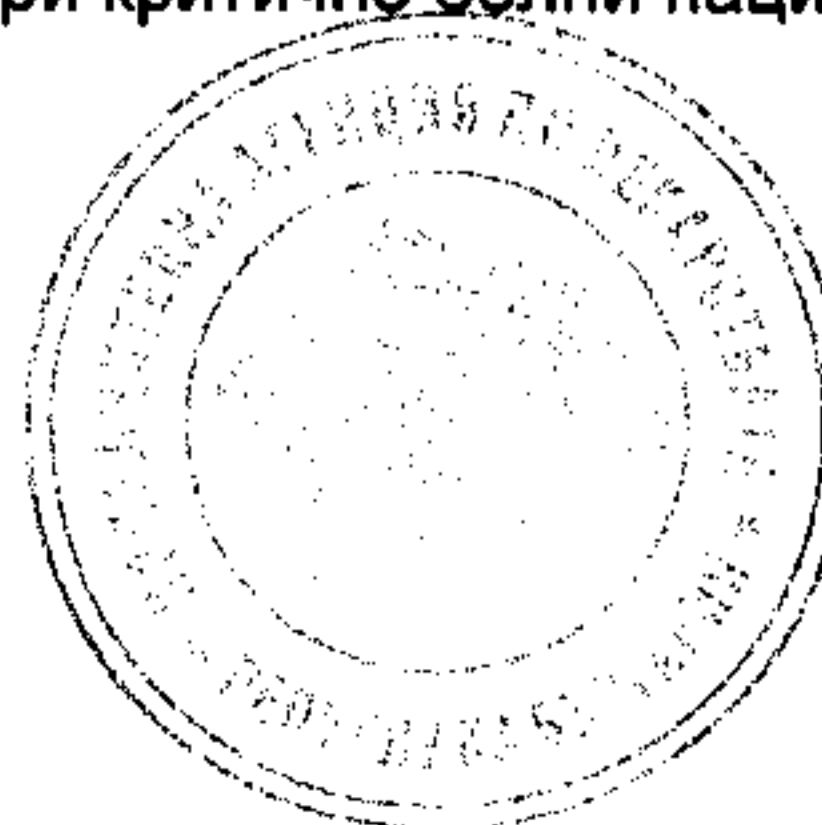
Усложнени инфекции на горните (пиелонефрит) и долните отдели на отделителната система.

Кожни и мекотъканни инфекции (целулит, кожни абсцеси и раневи инфекции).

Инфекции при неутропенични пациенти.

Бактериемия/септицемия.

Тежки инфекции от типа на гореизброените, при критично болни пациенти, подложени на интензивно лечение.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Cefrom трябва да се прилага парентерално, като дозировката, начинът на приложение и продължителността на лечението зависят от тежестта на инфекцията, чувствителността на патогените, състоянието на пациента и бъбречната функция. За умерени до тежки инфекции при пациенти с нормална бъбречна функция се препоръчват следните дозировки:

Показание	Единична доза (g)	Дозов интервал (часове)	Обща дневна доза (g)
Усложнени инфекции на горния и долния отдели на отделителната система	1,0	12	2,0
Кожни и мекотъканни инфекции	1,0	12	2,0
Инфекции на долните отдели на дихателните пътища	1,0 или 2,0	12	2,0 или 4,0
Бактериемия/септицемия и тежки инфекции	2,0	12	4,0
Инфекции при пациенти с неутропения	2,0	12	4,0

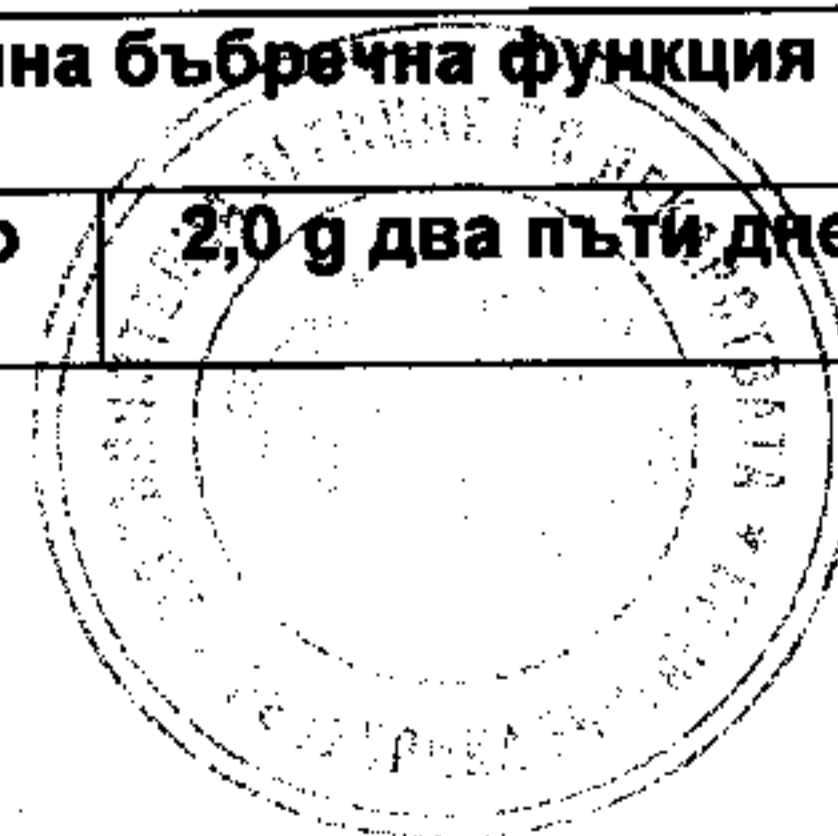
При много тежки случаи на инфекции на отделителната система, кожата и меките тъкани, единичната доза може да се увеличи до 2,0 g.

Лица в напреднала възраст: Не се налага корекция на дозата, освен ако не е налице бъбречно увреждане.

Деца: Няма достатъчно информация, въз основа на която да се определи подходящ дозов режим при деца под 12-годишна възраст. Ето защо, Cefrom не се препоръчва при тази възрастова група.

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция: Cefriome се екскретира основно през бъбреците. Ето защо, дозата трябва да се намали при пациенти с нарушена бъбречна функция с цел компенсиране на по-бавната екскреция. Препоръчват се следните дози:

Креатининов клирънс	Доза при нормална бъбречна функция	
> 50 ml/min	1,0 g два пъти дневно	2,0 g два пъти дневно



	Корекция на дозата	
	1,0 g натоварваща доза, след което	2,0 g натоварваща доза, след което
50 – 20 ml/min	0,5 g два пъти дневно	1,0 g два пъти дневно
20 – 5 ml/min	0,5 g веднъж дневно	1,0 g веднъж дневно
< 5 ml/min (хемодиализирани пациенти)	0,5 g дневно + 0,25 g непосредствено след диализа	1,0 g дневно + 0,5 g непосредствено след диализа

Начин на приложение:

Интравенозно инжектиране: Съдържанието на един флакон от 2,0 g сефтриаме се разтваря съответно в 20 ml вода за инжекции, след което се инжектира в продължение на 3 – 5 минути или направо във вената, или в дисталния отдел на клампирана инфузионна система. При пациенти с бъбречно увреждане, 0,25 или 0,5 g сефтом се разтварят съответно в 2 или 5 ml вода за инжекции.

Кратка интравенозна инфузия: Съдържанието на един флакон от 2,0 g сефтриаме се разтваря в 100 ml вода за инжекции, след което се инфузира в продължение на 20 – 30 минути.

Могат да се използват също и следните инфузионни разтвори: 0,9% разтвор на натриев хлорид, разтвор на Ringer, стандартни електролитни разтвори, разтвори на глюкоза 5 и 10%, 5% разтвор на фруктоза, разтвор на 6% глюкоза + 0,9% натриев хлорид.

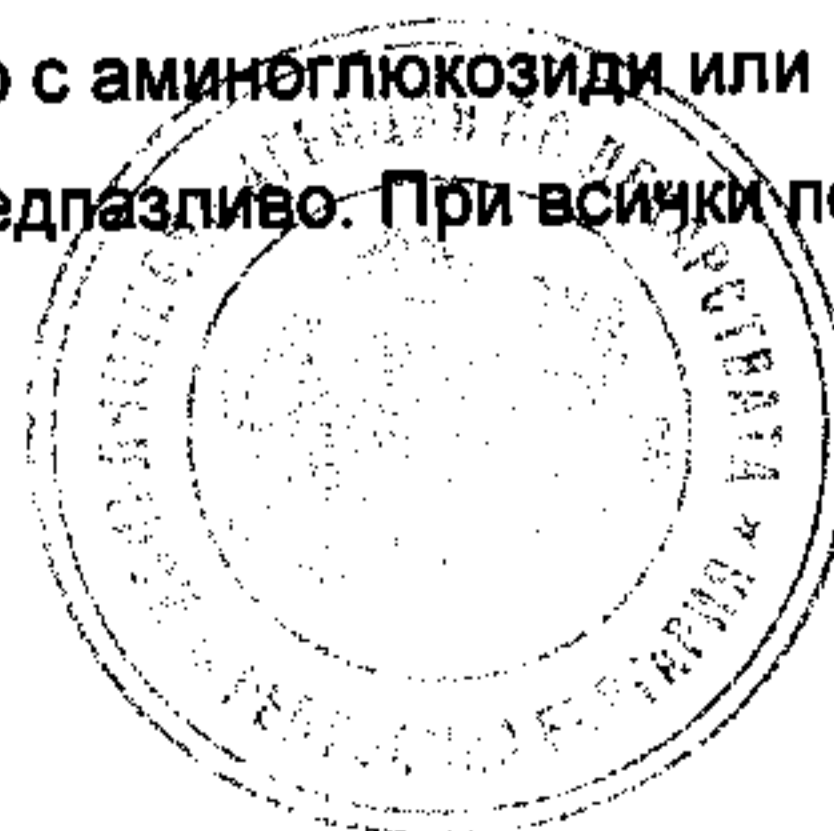
Поради съдържание на натрий в продукта е необходимо по време на лечение да се ограничава приемането на сол с храната.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо цефалоспорини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция: Ако Сефтом се прилага заедно с аминогликозиди или бримкови диуретици, това трябва да се прави предпазливо. При всички подобни случаи трябва да се следи бъбречната функция.



Бъбречна недостатъчност: Дозата на Cefrom трябва да се адаптира според креатининовия клирънс.

Псевдомембранозен колит: По време на, и след лечение с антибиотици от няколко различни класа, са наблюдавани случаи на тежка и упорита диария. Тя може да представлява симптом на псевдомембранозен колит (в повечето случаи дължащ се на *Clostridium difficile*), който може да бъде смъртоносен. Това усложнение е рядко срещано при цефалоспорините. При съмнения за псевдомембранозен колит, тъй като диагнозата се потвърждава чрез сигмоскопия, лечението с cefriome трябва незабавно да се прекрати и да се започне специфична антибиотична терапия (напр. vancomycin или metronidazole). Лекарства предизвикващи задръжка на дефекацията са противопоказани.

Необходимо е предварително да се разпита за предхождащи случаи на свръхчувствителност спрямо бета-лактамни антибиотици.

Прилагането на cefriome е строго противопоказано при лица с данни за предходен случай на свръхчувствителност от незабавен тип спрямо цефалоспорини. При съмнения е изключително важно лекарят да присъства при първата апликация, за да третира евентуална анафилактична реакция.

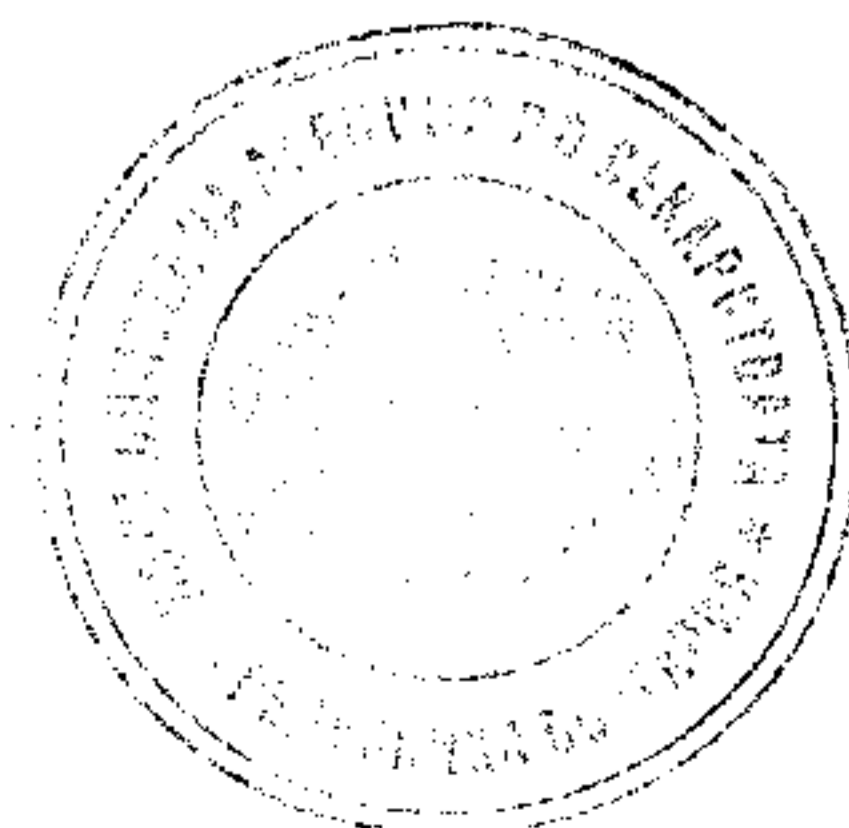
Кръстосана чувствителност: Тъй като в 5 до 10% от случаите съществува кръстосана алергия между пеницилини и цефалоспорини, прилагането на cefriome трябва да се предприема изключително предпазливо при пациенти свръхчувствителни спрямо пеницилин. От първата апликация е необходимо внимателно наблюдение.

Реакциите на свръхчувствителност (анафилаксия), получаващи се при тези два класа антибиотици, могат да бъдат тежки и дори смъртоносни.

Проявата на реакция на свръхчувствителност налага прекратяване на лечението.

Кръвни компоненти: При курсове на лечение с продължителност повече от 10 дни, трябва да се следи кръвната картина и в случай на неутропения, лечението трябва да се прекрати.

Съдържанито на натрий в продукта трябва да се има предвид при пациенти на нискосолева диета. В един флакон се съдържа Na – 0.210g, изчислен спрямо молекулното му тегло .



4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия: При сефтригаме не са наблюдавани лекарствени взаимодействия. Въпреки че няма доказателства в обичайните терапевтични дози сефтригаме да повлиява отрицателно бъбречната функция, цефалоспориновите антибиотици могат да потенцират нефротоксичните ефекти на някои продукти (напр. аминоклюкозиди) при едновременно прилагане.

Probenesid нарушава бъбречния тубулен трансфер на сефтригаме, като по този начин забавя неговата екскреция и повишава плазмената му концентрация.

Други взаимодействия: В редки случаи по време на лечение с сефтригаме може да се получи фалшиво положителен резултат от теста на Coombs. Глюкозурията трябва да се изследва чрез ензимни методи по време на терапията, тъй като неензимните резултати могат да са фалшиво положителни.

Seftrom дава силна креатинино-подобна реакция при изследване на креатинин по пикратния метод. За избягване на фалшиво високи стойности на креатинина, се препоръчва използването на ензимни методи. Ако такива са недостъпни, вземането на кръв трябва да се извършва непосредствено преди следващата апликация на сефтригаме, тъй като ако се спазват препоръчаните дози и дозови интервали, се очаква серумните нива на сефтригаме в тези моменти да са под границата предизвикваща смущения в лабораторния метод.

4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

In vitro изследванията показаха, че сефтригаме преминава през човешката плацента. Ето защо, Seftrom не трябва да се използва по време на бременност. Оценката на експерименталните проучвания при животни не показва преки или непреки вредни ефекти по отношение на възпроизводството, развитието на ембриона или плода, хода на гестация, перинатално и постнатално развитие.

Тъй като сефтригаме се екскретира в човешката кърма, или лечението с сефтригаме трябва да се преустанови, или кърменето да се прекрати.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни Seftrom да предизвиква нарушения върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с цефалоспорини могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Реакции на свръхчувствителност: Алергични кожни реакции: раш, уртикария, сърбеж, медикаментозна треска; тежки остри алергични реакции (анафилаксия): възможно е да се получи ангиоедем, бронхоспазъм, които изискват спешно лечение. Както и при други цефалоспорини, се съобщава за изолирани случаи на булозни реакции като erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Ефекти върху храносмилателната система: Гадене и повръщане; диария; в много редки случаи – псевдомембранозен колит (вж. раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Ефекти върху чернодробната функция: Повишения на чернодробните ензими в серума (напр. ASAT [GOT], ALAT [GPT], алкална фосфатаза), гама GT, LDH и/или билирубин. Тези лабораторни отклонения, които могат да се обяснят и с инфекцията, в редки случаи могат да надвишат двукратно горната граница на нормалния диапазон и да предизвикат клиника на чернодробно увреждане, обикновено холестаза, но най-често са безсимптомни.

Ефекти върху бъбречната функция: Могат да се наблюдават леки повишения на серумните креатинин и урея, но те рядко са причина за прекъсване на лечението. В редки случаи по време на лечение с други цефалоспорини е наблюдаван интерстициален нефрит. Много рядко е възможно е да се получи остра бъбречна недостатъчност.

Промени в кръвните компоненти: Тромбоцитопения; еозинофилия; много рядко – хемолитична анемия. Както и при други β -лактамни антибиотици, по време на лечение с сефтриаме, особено когато се прилага продължително, е възможно да се развие гранулоцитопения и, в по-редки случаи – агранулоцитоза. При курсове на лечение по-дълги от 10 дни, трябва да се следи кръвната картина (вж. раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Локални реакции: Възпалително дразнене на венозната стена и болка в мястото на инжектиране.

Неврологични ефекти: Съобщава се за няколко случая на гърчове. Както и при други цефалоспорини, по време на лечение с високи дози, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, може да възникне обратима енцефалопатия.



Суперинфекция: Както и при други цефалоспорини, особено при продължително прилагане на Cefrom, може да се достигне до размножаване на нечувствителни микроорганизми, в това число монилиаза (кандидоза). Изключително е важно многократно да се преоценява състоянието на пациента. При възникване на вторична инфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

Други: Нарушения на вкуса и/или обонянието скоро след инжектиране, главоболие, повишена температура.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, по-специално при пациенти с бъбречна недостатъчност, може да възникне енцефалопатия. Обикновено енцефалопатията е обратима след спадане плазмените нива на продукта. Серумните нива на cefriome могат да се понижат чрез перитонеална диализа и хемодиализа. Приблизително 50% от наличния в организма cefriome се елиминира при 4-часов хемодиализен сеанс.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код J01D A37

Cefriome представлява бактерициден β -лактамаза-стабилен цефалоспоринов антибиотик. Като β -лактам, той действа като нарушава синтеза на основния полимер на бактериалната клетъчна стена, пептидогликан. В ниски концентрации той е бактерициден спрямо изключително широк спектър Грам-отрицателни и Грам-положителни патогени, тъй като много бързо прониква в клетъчната стена на бактериите и с голям афинитет се свързва с таргетните ензими (пеницилин-свързващи протеини).

Това беше доказано при огромен брой *in vitro* изследвания върху вътреболнични и контактно-битови патогени по целия свят и последните проучвания не показват промяна в профила на чувствителност. Много щамове резистентни на други инжекционни цефалоспорини или аминоглюкозиди са чувствителни на Cefrom.

Антибактериална активност:

In vitro чувствителност спрямо cefriome показват следните микроорганизми:



Грам-положителни: *Staphylococcus aureus* (включително пеницилин-резистентни щамове), коагулаза-негативни *Staphylococcus* (включително пеницилин-резистентни, но не и метицилин-резистентни щамове), *Streptococcus* Групи А (*Streptococcus pyogenes*), В (*Streptococcus agalactiae*), С, F и G, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus mitis*.

Грам-отрицателни: *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* (индол-положителни и индол-отрицателни), *Enterobacter*, *Hafnia alvei*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aeromonas hydrophyla*.

Повечето щамове от следните видове показват *in vitro* чувствителност спрямо *cefpirome*:

Грам-положителни: *Clostridium*.

Грам-отрицателни: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* (non-aeruginosa), *Bacteroides fragilis* (не- β -лактамаза-образуващи щамове).

Повечето щамове от следните видове показват *in vitro* резистентност спрямо *cefpirome*:

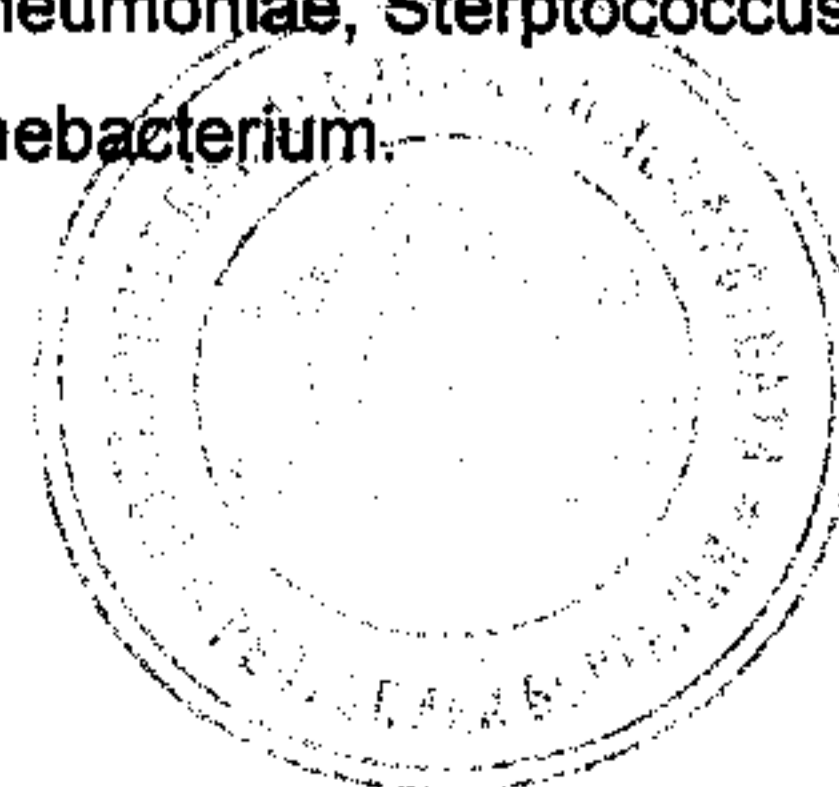
Грам-положителни: *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*.

Грам-отрицателни: *Xanthomonas maltophilia*, *Fusobacterium varium*, *Bacteroides fragilis* (β -лактамаза-образуващи видове).

Cefpirome показва синергична активност с аминоглюкозидите спрямо много бактерии.

Инфекции предизвикани от следните патогени бяха лекувани успешно по време на клинични проучвания:

Грам-положителни: *Staphylococcus aureus* и коагулаза-отрицателни микроорганизми от вида *Staphylococcus* (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*), хемолитични и нехемолитични стрептококи, *Streptococcus pyogenes* (Група А), стрептококи от серогрупи В и F, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококи от групата *viridans*, *Corynebacterium*.



Грам-отрицателни: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, индол-положителни и индол-отрицателни *Klebsiella* и *Proteus*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Hagnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae* и други от вида *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria*, *Alcaligenes*, *Pseudomonas aeruginosa* и други от вида *Pseudomonas*, *Bacteroides*.

5.2 Фармакокинетични свойства

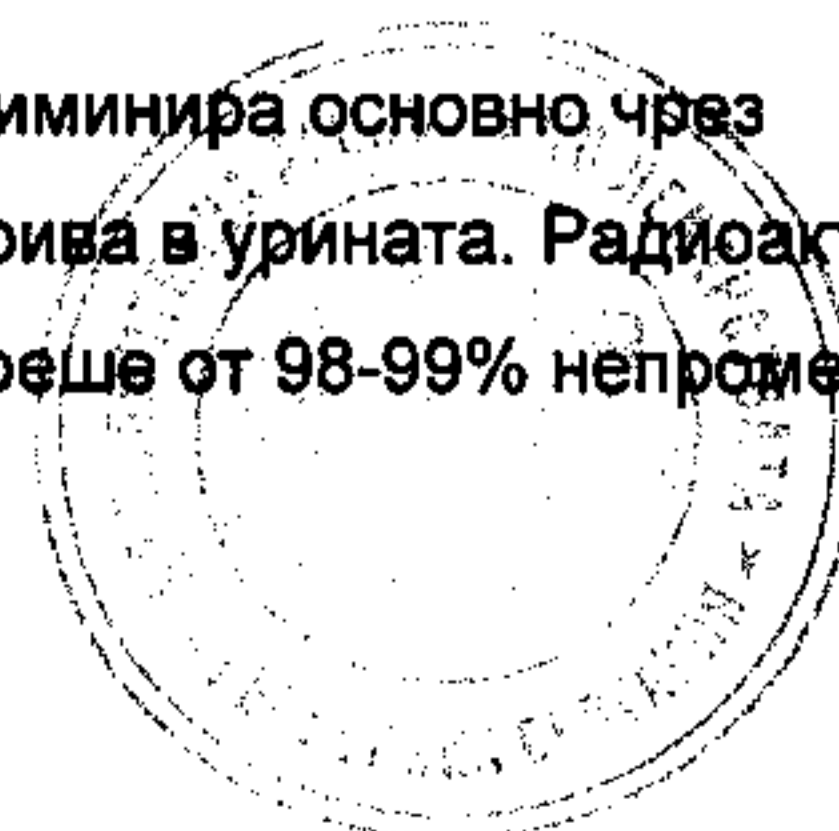
Бионаличност и абсорбция: Бионаличността след интрамускулно приложение беше над 90%.

Разпределение: Средното пиково (C_{5min}) серумно ниво след еднократно интравенозно дозиране на 1,0 g беше 80-90 mg/l. Фармакокинетиката беше дозозависима. Обемът на разпределение беше 14-19 l. След многократно дозиране не се отбеляза кумулиране. Елиминационният полуживот в серума беше 1,8-2,2 часа. Свързването със серумните протеини беше под 10% и беше дозозависимо. Беше наблюдавано бързо проникване в следните тъкани и течности на организма:

Тъкан/течност	Доза (g)	Средна концентрация			Тъкан : Серум или течност : серумно съотношение		
		2 h	<8 h	12 h	2 h	<8 h	12 h
Тъкан (mg/kg)							
Простата	1,0	12,9	6,1	1,7	0,3	0,4	0,6
Бронхиална лигавица	1,0	33,0	15,7	-	0,6	0,6	-
Течност (mg/l)							
Интерстициална:	1,0	32,9	13,3	2,9	1,9	2,3	3,0
Перитонеална	1,0	46,3	10,6	-	1,1	1,0	-
Менинги:							
- Възпалени	2,0	2,7	3,6	2,3	0,05	0,9	0,7
- Невъзпалени	2,0	0,5	0,8	-	0,01	0,13	-

Пиковите плазмени нива бяха над MIC при често срещаните патогени.

Биотрансформация и екскреция: *Cefriome* се елиминира основно чрез бъбреците; 80-90% от приложения продукт се открива в урината. Радиоактивно белязаното вещество отчетено в урината се състоеше от 98-99% непроменен



Cefriome. Приблизително 30% от дозата от 1,0g се елиминираше чрез хемодиализа.

Особени групи:

Лица в напреднала възраст (> 65 години): C_{5min} серумното ниво след еднократна доза от 2,0 g при здрави лица в напреднала възраст беше 174 mg/l. Елиминационният полуживот в серума беше 3,4 часа, а екскрецията в урината на непроменения продукт беше 71% след 24 часа. При пациенти над 65 години, C_{5min} след интравенозни дози от 1,0 и 2,0 g възлезе съответно на 127,1 и 231,1 mg/l. Елиминационните полуживоти след същите дози бяха съответно $4,4 \pm 1,4$ и $4,5 \pm 1,6$ часа.

Пациенти с бъбречни нарушения: Средните елиминационни полуживот и след еднократни дози от 2,0 g интравенозно при пациенти с различни степени на бъбречно нарушение бяха както следва:

	Креатининов клирънс (ml/min)			
	> 50	20 – 50	10 – 20	< 10
Елиминационен полуживот (h)	2,6	9,2	9,8	14,5

Корекции на дозата са необходими само при пациенти с бъбречни нарушения с нива на креатининовия клирънс под 50 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма отношение.

6. Фармацевтични данни

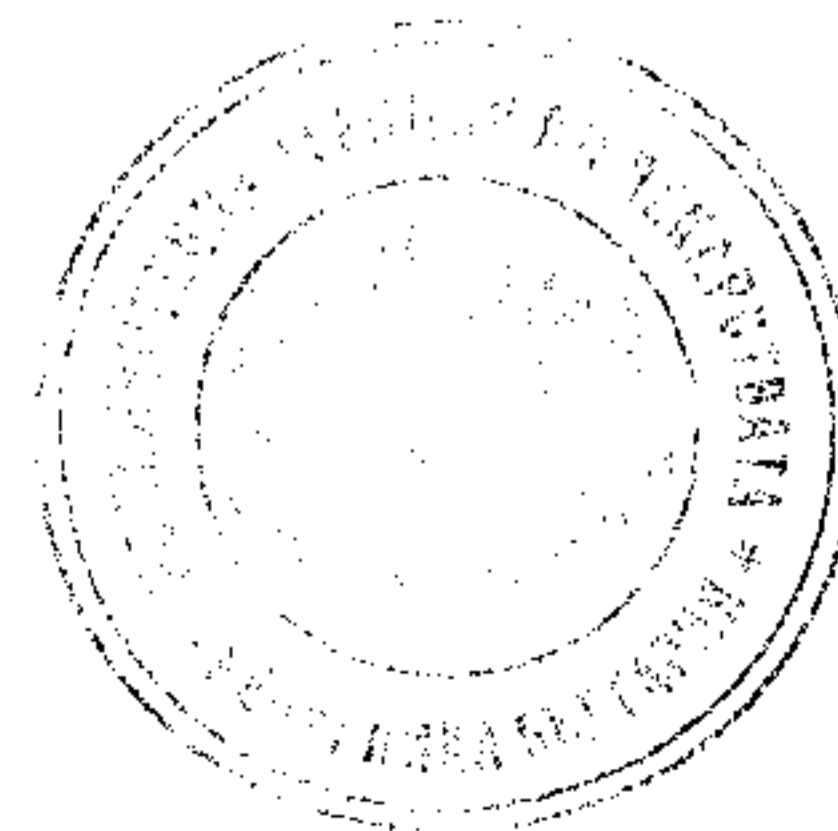
6.1 Списък на помощните вещества

Sodium carbonate anhydrous - 0.484 g

6.2 Несъвместимости

Cefrom не трябва да се прилага в разтвор на натриев бикарбонат.

Cefriome не трябва да се смесва в една спринцовка с други антибиотици. Това се отнася особено за аминоклюкзиди.



6.3 Срок на годност

3 години – неотворен флакон.

Разтворено вещество: До 24 часа в хладилник. За допълнителни подробности, вж. раздел "Специални условия на съхранение" по-долу.

6.4 Специални условия на съхранение

Готов продукт: Готовият продукт (стерилното прахообразно вещество) трябва да се съхранява под 25°C. Да се пази от светлина. След съхранение е възможно да се получи известно интензифициране на цвета. Ако обаче се спазват препоръчаните условия на съхранение, това не е признак на промяна в мощността или безопасността.

Разтворено вещество: В съответствие с добрата фармацевтична практика, за предпочитане е да се използват прясно приготвени разтвори на Cefrom. Cefrom може да се съхранява в продължение на до 24 часа (2-8°C), когато е разтворен във вода за инжекции ВР.

Cefrom е съвместим с някои други често употребявани интравенозни разтвори и запазва задоволителна мощност в продължение на до 24 часа в хладилник (2-8°C) в следните разтвори:

Вода за инжекции ВР

0,9% натриев хлорид за инжекции

5% разтвор на глюкоза

10% разтвор на глюкоза

5% разтвор на фруктоза

Разтвор на Ringer ВРС

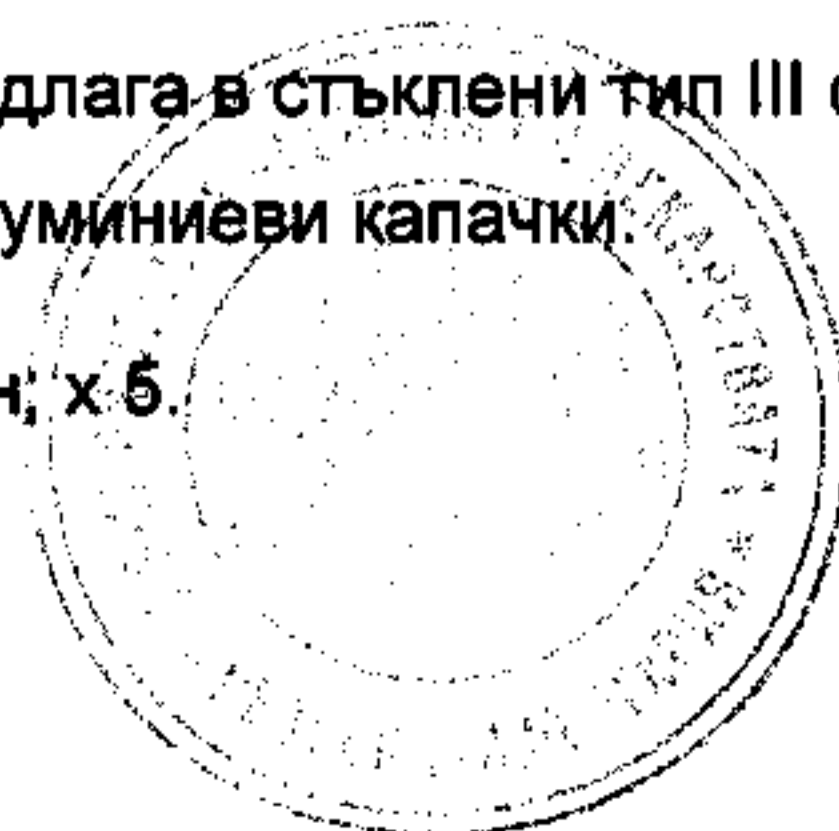
При съхранение на разтвореното вещество е възможно да се получи известно интензифициране на цвета. Ако обаче се спазват препоръчаните условия на съхранение, това не е признак на промяна в мощността или безопасността.

Засега няма налична информация, поддържаща смесването на разтворения Cefrom с каквито и да било други лекарства или инфузионни разтвори освен изброените.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сухата субстанция за разтваряне Cefrom се предлага в стъклени тип III флакони с гумени запушалки с покритие, запечатани с алуминиеви капачки.

Вторична опаковка – картонена кутия x 1 флакон; x 5.



6.6 Указания за употреба

Флаконите се запечатват при леко отрицателно налягане. Отрицателното налягане улеснява прибавянето на разтворителя. При смесване на разтворителя и сухата субстанция се отделя въглероден двуокис и налягането се повишава. Разтворът може да съдържа мехурчета въглероден двуокис, но те не се отразяват отрицателно върху ефективността. При приготвяне на инфузионния разтвор, флаконите съдържащи разтворителя и сухата субстанция трябва да се държат хоризонтално и иглата трябва да се въведе бързо.

При разтваряне на сефтриаме се получава ефервесценция и се налага флаконът да бъде внимателно разклатен настрани в продължение на около 1 минута преди пълното разтваряне на сефтриаме.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Санофи- Авентис България ЕООД

1303 София, бул. Ал. Стамболийски 103 - България

8. Регистрационен номер в регистъра

Cefrom 2 g IV за инжекции

980 0226 / 04 08 1998

9. Дата на първото разрешение за употреба

/подновяване на разрешението/

Cefrom 2 g IV за инжекции

04 08 1998

Дата на (частичната) редакция на текста

Февруари 2009

