

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9800339
Разрешение №	66768
BG/MA/MP -	111-10-2024
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефзил 500 mg филмирани таблетки
CEFZIL 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефзил 500 mg филмирани таблетки съдържат cefprozil (цефпрозил), еквивалентен на 500 mg безводен цефпрозил.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

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 синусит
- 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 антибиотици.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години

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
Синусит	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



*При лечение на β -хемолитични стрептококови инфекции, терапевтични дози Цефзил се прилагат най-малко за 10 дни.

Стандартната антибиотична терапия продължава между 7 и 10 дни.

Бъбречно нарушение:

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.

Педиатрична популация

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, препоръчаната доза Цефзил е 15 mg/kg, прилагана на всеки 12 часа.

При инфекции на горните дихателни пътища, фарингит или тонзилит, препоръчаната доза Цефзил е 20 mg/kg веднъж дневно или 15 mg/kg/ден, разделена на две равни дози. При синусит, препоръчаната 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*

*стандартната антибиотична терапия продължава между 7 и 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 свръхчувствителност към цефалоспорици, 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



пеницилинова алергия. Ако настъпи алергична реакция към Цефзил, лечението се прекъсва. Тежки остри реакции на свръхчувствителност изискват спешно лечение.

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*.

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.

Педиатрична популация

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 увеличена 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 и с ензимен тест за глюкозурия (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 едновременното приложение с Цефзил. По време на лечението с Цефзил трябва да се вземат допълнителни мерки за контрацепция.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма данни за увреждане на фетуса от цефпрозил монохидрат при проучвания на репродуктивността, проведени при зайци, мишки и плъхове в дози съответно 0,8, 8,5 и 18,5 пъти максималните дневни дози при хора (1000 mg), основани на телесна повърхност (mg/m²). Обаче не са провеждани адекватни и добре-контролирани проучвания при бременни жени. Поради това, че проучванията при животни не са показателни при хората, това лекарство трябва да се използва по време на бременност, само ако ясно и точно е определена нуждата от него.

Кърмене

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 са подобни на онези, наблюдавани при други цефалоспоринови за перорално приложение. Цефпрозил обикновено се понася добре при контролирани клинични изпитвания. Приблизително 2% от пациентите преустановяват лечение с цефпрозил заради нежелани лекарствени реакции.

Таблицата по-долу включва всички нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти лекувани с цефпрозил и 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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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
	Редки	Тромбоцитопения и удължено протромбиново време
Нарушения на имунната система	Редки	Ангиедем, анафилактична реакция и серумна болест
Нарушения на нервната система	Чести	Световъртеж
	Нечести	Състояние на объркване, безсъние, сомнолентност, психомоторна хиперактивност, нервност, главоболне



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
	Неизвестна	Хепатотоксичност, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Дерматит и генитален пруритус
	Нечести	Обрив и уртикария
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишена уреа в кръвта и повишен креатинин в серума
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Пирексия

Обрив и уртикария са докладвани по-често при деца отколкото при възрастни. Признаците и симптомите обикновено настъпват няколко дни след започване на терапията и стихват до няколко дни след прекратяването и.

За някои от следните събития се съобщава рядко по време на пост-маркетинговото наблюдение, независимо дали е установена причинно-следствена връзка с цефпрозил: анафилаксия, ангиоедем, колит, включително псевдомембранозен колит, еритема мултиформе, треска, серумна болест, синдром на Stevens-Johnson и тромбоцитопения. По време на пост-маркетинговото наблюдение е докладвано обезцветяване на зъбите, хепатотоксичност, включително хепатит.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

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, АТС: J01DC10.

Микробиология

Цефпрозил 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:

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 С, D, F & G стрептококи; стрептококи от група Viridans;
- *Enterococcus durans*; *E. faecalis*; (заб: цефпрозил е неактивен срещу *E. faecium*);
- Други: *Listeria monocytogenes*.

Аероби, грамтрицателни микроорганизми:

- *Moraxella catarrhalis* (вкл. β-лактамазо продуциращи щамове);
- *Haemophilus influenzae* (вкл. β-лактамазо продуциращи щамове);
- *Citrobacter diversus*;
- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Neisseria gonorrhoeae* (вкл. пеницилазо-продуциращи щамове);
- *Proteus mirabilis*;
- *Salmonella sp.*;
- *Shigella sp.*;
- *Vibrio sp.*

Забележка: Цефпрозил не е активен срещу повечето щамове на *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* и *Serratia*.

Анаеробни микроорганизми:

Забележка: 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 цефалоспорици (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
≥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 организъмът 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 концентрации на цефпрозил*			Уринна екскреция (8 часа)
	Връх (~1,5 часа)	4 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 концентрации е приблизително 1,3 часа.



Пиковите концентрации на цефprozил в кожната мехурна течност са 3.0 и 5.8 $\mu\text{g/ml}$ при пациенти, получаващи една доза от съответно 250 mg или 500 mg цефprozил. 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 цефprozил в течността в средното ухо варира от 0.06 до 8.7 $\mu\text{g/ml}$. Концентрациите на цефprozил в течността в средното ухо остават над MIC за повечето широко разпространени бактери, свързани със среден отит, за повече от 6 часа след прилагане на цефprozил.

Няма данни за акумулиране на цефprozил 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 цефprozил 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 тази при по-млади индивиди. Значението на тези зависимости от възрастта вариации във фармакокинетиката на цефprozил 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 цефprozил варират от 0.5 до 4.3 $\mu\text{g/g}$ в тонзилите и варират от 0.4 $\mu\text{g/g}$ до 4.9 $\mu\text{g/g}$ 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 цефprozил 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 цефprozил 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 е 1,5 часа.

Пол

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



5.3. Предклинични данни за безопасност

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

микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат
магнезиев стеарат
antifoam C емулсия
бяло Opadry YS-1-7003

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

CEFZIL 500 mg филмирани таблетки: блистер с 10 филмирани таблетки.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800339

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 05/11/1998
Дата на последно подновяване: 21/01/2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

