

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEFZIL 250 mg, *potahované tablety*
CEFZIL 500 mg, *potahované tablety*
CEFZIL O.S. 250 mg, *prášek pro přípravu suspenze*

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Potahované tablety:

CEFZIL 250 mg - cefprozilum monohydricum 261,57 mg odpovídá cefprozilum 250 mg v 1 tabletě.
CEFZIL 500 mg - cefprozilum monohydricum 523,14 mg odpovídá cefprozilum 500 mg v 1 tabletě.

Prášek pro přípravu suspenze:

CEFZIL O.S. 250 mg - cefprozilum monohydricum 261,56 mg odpovídá cefprozilum 250 mg v 5 ml suspenze.

Pomocné látky: obsahuje aspartam.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Popis přípravku

potahované tablety:

CEFZIL 250 mg – slabě oranžové bikonvexní potahované tablety oválného tvaru, na jedné straně značeny vrypem „7720“ a na druhé straně „250“

CEFZIL 500 mg – bílé bikonvexní potahované tablety oválného tvaru, na jedné straně značeny vrypem „7721“ a na druhé straně „500“

prášek pro přípravu suspenze:

CEFZIL O.S. 250 mg – téměř bílý až slabě žlutý, hrubý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CEFZIL je cefalosposinové antibiotikum určené pro děti od 6 měsíců do 12 let, mladistvé a dospělé a používá se k léčení níže uvedených infekcí vyvolaných vnímavými bakteriemi:

Dospělí a děti starší než 12 let:

- Infekce horních dýchacích cest včetně faryngitidy, tonzilitidy a sinusitidy
- Infekce dolních dýchacích cest včetně akutních i chronických bronchitid a pneumonií
- Infekce kůže a kožních struktur
- Nekomplikované záněty močových cest včetně akutní cystitidy

Děti od 6 měsíců do 12 let :

- Infekce horních dýchacích cest včetně faryngitidy, tonzilitidy, otitis media a sinusitidy
- Nekomplikované infekce kůže a kožních struktur

U streptokokových infekcí se používá jako lék II. volby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek se může užívat bez ohledu na jídlo, protože jídlo nemá významný vliv na absorpci cefprozilu.

Dávkování u dospělých a dětí starších než 12 let:

CEFZIL se podává per os u infekcí, vyvolaných vnímavými bakteriemi v následujících dávkách:

Infekce horních cest dýchacích: 500 mg každých 24 hod.

Sinusitida: 250 mg až 500 mg každých 12 hodin

Infekce dolních cest dýchacích: 500 mg každých 12 hod.

Infekce kůže a kožních struktur: 250 mg každých 12 hod. nebo 500 mg každých 24 hod

Nekomplikované infekce močových cest: 500 mg každých 24 hod.

Dávkování u dětí od 6 měsíců do 12 let:

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí do šesti měsíců (viz body 4.4 a 5.2).

CEFZIL se podává per os u infekcí vyvolaných vnímavými bakteriemi, a to v dávkách přepočtených na tělesnou hmotnost dětí:

Otitis media: 15 mg/kg každých 12 hod.

Infekce horních cest dýchacích, faryngitida nebo tonzilitida: 20 mg/kg jednou denně nebo 15 mg/kg/den rozděleno do dvou stejných dávek

Sinusitida: 7,5 - 15 mg/kg každých 12 hodin

Nekomplikované infekce kůže a kožních struktur: 20 mg/kg jednou denně

Nejvyšší dávka podávaná dítěti nesmí překročit nejvyšší denní dávku doporučovanou pro dospělého.

Při léčení infekcí vyvolaných beta-hemolytickým streptokokem je třeba podávat terapeutické dávky přípravku CEFZIL po dobu 10 dnů.

Potahované tablety jsou určeny pro děti od 3 let, pro mladší děti od 6 měsíců věku je určen sirup.

Dávkování u pacientů vyššího věku:

U osob starších než 65 let byla nalezena AUC přípravku CEFZIL o 35 % až 65 % vyšší a renální clearance o 40 % nižší než u osob věku 20 - 40 let. Klinicky však není třeba s touto diferencí počítat; při renální funkci přiměřené věku je možné podávat starším pacientům stejné dávky přípravku CEFZIL, které jsou doporučené pro ostatní dospělé osoby.

Dávkování při poruše jaterních funkcí:

Není třeba měnit doporučené dávkování.

Dávkování u poruše renálních funkcí:

U pacientů s renální clearancí > 30 ml/min. není třeba upravovat dávky. Při kreatininové clearanci ≤ 30 ml/min se podá první dávka v běžně doporučované výši, další dávky jsou však pouze poloviční a podávají se v běžně doporučovaných intervalech, které tedy zůstávají beze změny. CEFZIL se částečně odstraňuje hemodialýzou, a proto se po ukončení hemodialýzy musí u pacienta léčeného přípravkem CEFZIL aplikovat antibiotikum znova.

Pro zjištění citlivosti infekčního agens je třeba provést kultivaci a testování citlivosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost přípravku CEFZIL u dětí mladších než 6 měsíců nebyla stanovena.

U pacienta je třeba v anamnéze pátrat po přecitlivělosti vůči přípravku CEFZIL, cefalosporinům i penicilinům, protože je možná zkřížená přecitlivělost vůči beta-laktamovým antibiotikům. Při vzniku alergické reakce na CEFZIL je třeba podávání přípravku ukončit. Těžké projevy přecitlivělosti vyžadují příslušnou terapii.

Při použití všech antibakteriálních látek včetně přípravku CEFZIL byly popsány průjmy spojené s *Clostridium difficile* (CDAD). Průjmy mohou být různé intenzity od mírných až po vznik

život ohrožující kolitidy, s čímž je třeba počítat u všech pacientů s průjmy v průběhu antibiotické léčby. Nezbytná je pečlivá anamnéza, neboť vznik CDAD byl popsán až po dvouměsíčním intervalu od ukončení antibiotické léčby. Jestliže CDAD je suspektní nebo potvrzená, podávání antibiotik musí být zastaveno.

Ve středně těžkých a těžkých případech je třeba pacienta hydratovat a zajistit přísun elektrolytů, uhrazovat ztrátu proteinů a zahájit ATB terapii proti *Clostridium difficile*. Podávání přípravku CEFZIL pacientům s gastrointestinálními onemocněními a zejména s kolitidou v anamnéze vyžaduje opatrnost a pečlivé sledování.

CEFZIL může vyvolat i přerůstání dalších mikrobů, což následně vyžaduje přiměřenou terapii.

Při terapii cefalosporiny se může objevit pozitivní Coombsův test.

U pacientů s fenylketonurií je třeba počítat s tím, že CEFZIL O.S. 250 mg pro perorální suspenzi obsahuje 28 mg fenylalaninu v 5 ml hotové suspenze. Diabetiky je třeba upozornit, že CEFZIL může vyvolat falešně pozitivní výsledky stanovení glykosurie redukčními metodami (Benedict, Fehling, Clinitest), nikoli však metodami na bázi enzymatické (glukózooxidáza).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Kombinace cefalosporinů s aminoglykosidovými antibiotiky může vést k projevům nefrotoxicity a je kontraindikována. Při kombinaci cefalosporinů se silnými diuretiky je podezření na možnost poškození renálních funkcí. Současné podávání cefprozilu a probenecidu snižuje renální eliminaci cefprozilu a zvyšuje jeho AUC.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání léčivé látky během těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Při předepisování těhotným ženám nutno postupovat opatrně.

0,3 % účinné látky cefprozilu, podané kojící ženě, se vyloučí do mléka. Proto by se CEFZIL měl podávat v období kojení jenom tehdy, pokud je to bezpodmínečně nutné a léčebný přínos převyšuje možná rizika léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky přípravku CEFZIL jsou podobné, jako po jiných perorálně podávaných cefalosporinech. CEFZIL se obvykle dobře snáší a nežádoucí účinky bývají mírné a reverzibilní. Nežádoucí účinky jsou důvodem k přerušení terapie přípravkem CEFZIL jen asi u 2 % pacientů

Tabulka č.1 uvádí všechny zaznamenané nežádoucí účinky podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu za použití těchto kritérií výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během postmarketingové zkušenosti (MedDRA terminologie)

Orgánová klasifikace	Výskyt	MedDRA terminologie
Infekce a zamoření	Časté	superinfekce a vaginální infekce
Poruchy krve a lymfatického	Časté	eozinofilie

systemu	Méně časté Vzácné	pokles počtu leukocytů trombocytopenie, prodloužení protrombinového času
Poruchy imunitního systému	Vzácné	angioedém,, anafylaktická reakce, sérová choroba
Poruchy nervového systému	Časté Méně časté	závratě stavy zmatenosti, nespavost, somnolence, psychomotorická hyperaktivita, nervozita a bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté Vzácné Není známo	bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení kolitida a pseudomembranózní kolitida zabarvení zubů
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Méně časté Vzácné	zvýšení ALT, zvýšení AST zvýšení alkalické fosfatázy v krvi městnání žluči a vznik cholestatického ikteru
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Méně časté Vzácné	podráždění pokožky vyrážka a kopřivka Stevens-Johnsonův syndrom, erytema multiforme a pruritus genitálií
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	zvýšení BUN, zvýšení sérového kreatininu
Vícenásobná vyšetření	Vzácné	pyrexie

4.9 Předávkování

CEFZIL se eliminuje převážně ledvinami. Při předávkování, které by se proto mohlo objevit zejména u pacientů s poruchami renálních funkcí, lze účinnou látku cefprozil odstranit hemodialýzou. V toxikologických studiích na zvířatech ani podání jednotlivých dávek vyšších než 5000 mg/kg nevedlo k závažným či letálním následkům.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporinové antibiotikum II. generace.

ATC kód: **J0JDC10**

Cefprozil je cefalosporinové antibiotikum se širokým spektrem účinku.

Cefprozil inhibuje syntézu buněčné stěny vnímavých mikrobů podobně jako ostatní beta-laktamová antibiotika. Působí *in vitro* proti většině kmenů těchto mikrobů:

Grampozitivní aeroby:

Stafylokoky včetně *S. aureus* (i kmeny produkující penicilinázu), *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*

Streptokoky včetně *Str. pyogenes* (streptokoky skupiny A), dále *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae* (včetně většiny kmenů středně rezistentních vůči penicilinu, s MIC penicilinu od 0,1 do 1,0 µg/ml), streptokoky skupiny C, D, F, G, streptokoky skupiny viridans, *Enterococcus durans*, *Listeria monocytogenes*.

CEFZIL nepůsobí na většinu stafylokoků rezistentních vůči methicilinu a proti *E. faecium*.

Účinnost na *E. faecalis* je hraniční.

Gramnegativní aeroby:

Moraxella catarrhalis (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* (včetně kmenů produkujících penicilinázu), *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Vibrio* sp. **CEFZIL nepůsobí proti většině**

kmenů Acinetobacter sp., Enterobacter sp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia sp., Pseudomonas sp., Serratia sp.

Anaeroby:

Bacteroides melaninogenicus, Clostridium difficile, C. perfringens, Fusobacterium sp., Peptostreptococcus sp., Propionibacterium acnes.

Většina kmenů skupiny Bacteroides fragilis je rezistentních vůči přípravku CEFZIL.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

CEFZIL se po p. o. podání dobře absorbuje a to jak nalačno, tak i po podání potravy.

Absolutní biologická dostupnost po perorální aplikaci je cca 90 %. Farmakokinetika přípravku CEFZIL není ovlivněna náplní GIT ani podáním antacida

Asi 36 % podaného cefprozilu se váže na bílkoviny krevní plazmy, a to nezávisle na podané dávce od koncentrace od 2 do 20 µg cefprozilu na 1 ml plazmy. Cefprozil dobře proniká do tkání. Poločas v tekutině puchýřů (2,3 hodiny) je delší než poločas v plazmě.

Plazmatický poločas u normálních osob je zhruba 1,3 hodiny.

Asi 60 % podaného cefprozilu se nezměněno vyloučí močí.

Po jednorázové dávce 250 mg - 500 mg - 1 g dobrovolníkům nalačno byla maximální hladina cefprozilu v plazmě (za cca 1,5 h) 6,1 - 10,5 a 18,3 µg/ml a za 8 hodin se močí vyloučilo 60 % - 62 % - 54 %.

Po podání jednotlivé dávky od 7,5 do 20,0 mg/kg v pediatrii byla hladina cefprozilu v tonzilách od 0,5 do 4,3 µg/g. Po více než 3,2 hodiny po podání byla koncentrace vyšší než MIC pro běžné patogeny, vyvolávající faryngitidu a tonsilitidu. Koncentrace cefprozilu v puchýřové tekutině po dávkách 250 nebo 500 mg byly 3,0 a 5,8 µg/ml.

Po podání 15 nebo 20 mg cefprozilu na 1 kg pacientům s chronickou otitis media byly koncentrace cefprozilu v tekutině středního ucha od 0,06 do 8,7 µg/ml a zůstaly po dobu delší než 6 hodin nad hodnotami MIC pro většinu patogenů vyvolávajících otitis media.

Po perorálním podávání přípravku CEFZIL v jednotlivých dávkách až 1,0 g každých 8 hodin po dobu 10 dnů nenastala u osob s normální renální funkcí kumulace. U pacientů s poruchou renálních funkcí je poločas cefprozilu prodloužen v závislosti na stupni renální dysfunkce. U pacientů s kompletním selháním renálních funkcí je plazmatický poločas prodloužen až na 5,9 hodin. V průběhu hemodialýzy se zkracuje na 2,1 hodin.

Průměrná AUC u osob starších než 65 let je o zhruba 35 - 60 % vyšší než u mladších osob, průměrná AUC u žen je průměrně o 15 - 20 % vyšší než u mužů. Popsané rozdíly závislé na věku a pohlaví nejsou takového rozsahu, aby nutily k úpravě dávkování.

U pacientů s poruchou jater není třeba upravovat dávkování.

Farmakokinetické vlastnosti přípravku CEFZIL u děti mladších než 6 měsíců nebyly studovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, složená dimetikonová emulze, potahová souprava opadry-YS-1-2546-oranžová (tablety 250 mg), potahová soustava opadry YS-7003 bílá (tablety 500 mg).

Prášek pro přípravu suspenze:

Natrium-benzoát, sacharosa s polysorbátem 80 1%, disperzní celulóza, aspartam, sacharosa, banánové aroma, vanilin, koloidní bezvodý oxid křemičitý, glycin, sodná sůl karmelosy, chlorid sodný, trituratione simetikonu se sacharosou 1%, trituratione oranžové žluti se sacharosou 1%, umělé guaranové aroma, kyselina citronová, aroma.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Potahované tablety: 3 roky

Prášek pro suspenzi v neporušeném obalu: 3 roky.

Suspenze po naředění: 14 dní při teplotě 2-8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15-30° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

CEFZIL potahované tablety:

PVC/PVDC/Al blistr, krabička .

CEFZIL prášek pro přípravu suspenze:

bílá, matná HDPE lahvička s LDPE pojistným uzávěrem, dvojitá odměrná lžička, pro odměření 1,25 ml pomocí malé odměrné lžičky nebo 2,5 ml a 5 ml ve větší odměrné lžičce podle vyznačených rysek,, krabička

CEFZIL 250 mg potahované tablety : 10 x 250 mg, ,12 x 250 mg a 20 x 250 mg

CEFZIL 500 mg potahované tablety: 10 x 500 mg, 12 x 500 mg a 20 x 500 mg

CEFZIL O.S. 250 mg : 1 x 30 g pro přípravu 60 ml suspenze.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

CEFZIL k suspenzi připraví lékárník bezprostředně před výdejem léku. Lahvičku je třeba protřepat aby se suchá substance rozvolnila. Pak se přidá první dávka vody asi do poloviny lahvičky, obsah lahvičky se důkladně protřepe. Potom se druhou dávkou vody doplní hladina až k červené značce (60ml) na lahvičce. Opět se důkladně protřepe. Tak vznikne 60 ml suspenze s obsahem 250 mg cefprozilu v 5 ml.

Všechnen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

CEFZIL 250 mg potahované tablety 17/756/99-C

CEFZIL 500 mg potahované tablety 17/757/99-C

CEFZIL O.S.250 mg: prášek pro přípravu suspenze 17/755/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

03.11.1999 / 15.10. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.10. 2008