

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **I. IME LEKA**

Cefzil<sup>®</sup>, 500 mg, film tablete

INN: cefprozil

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 500 mg cefprozila (u obliku cefprozil, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Ovalne, izdužene bikonveksne film tablete bele boje, sa utisnutom oznakom „7721” sa jedne strane i oznakom „500” sa druge strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Cefzil je indikovano za lečenje pacijenata sa sledećim infekcijama, izazvanim osetljivim sojevima bakterija:

#### **Odrasli i deca starija od 12 godina**

- Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, uključujući faringitis, tonzilitis i sinuzitis.
- Infekcije donjeg dela respiratornog trakta, uključujući bronhitis i pneumoniju.
- Infekcije kože i mekih tkiva ili potkožnog tkiva.
- Nekomplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući akutni cistitis.

Kultivacija i ispitivanje osetljivosti na antibiotike izvodi se kada je neophodno da se odredi osetljivost uzročnika na cefprozil.

Lek Cefzil je dostupan i u obliku granula za oralnu suspenziju namenjenih za decu uzrasta od 6 meseci do 12 godina.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek Cefzil se može davati nezavisno od uzimanja hrane, jer unošenje hrane ne utiče značajno na resorpciju cefprozila.

#### Doziranje

#### **Odrasli i deca starija od 12 godina**

U lečenju infekcija izazvanih osetljivim bakterijama, lek Cefzil se daje oralno u sledećim dozama:

Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta	500 mg na svaka 24 sata
Sinuzitis	250 - 500 mg na svakih 12 sati
Infekcije donjeg dela respiratornog trakta	500 mg na svakih 12 sati
Nekomplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg na svaka 24 sata
Infekcije kože i mekih tkiva ili potkožnog tkiva	250 mg na svakih 12 sati ili 500 mg na svaka 24 sata

Maksimalna dnevna doza koja se koristi u pedijatriji ne sme da pređe maksimalnu dnevnu dozu preporučenu za odrasle.

U lečenju  $\beta$ -hemolitičkih streptokoknih infekcija, terapijsku dozu leka Cefzil treba davati 10 dana. Bezbednost i efikasnost leka kod dece mlađe od 6 meseci nije utvrđena.

#### **Oštećenje funkcije bubrega**

Cefprozil se može davati pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina  $> 0,5$  mL/s (30 mL/min) prilagođavanje doziranja nije neophodno. Kod pacijenata kod kojih je vrednost klirensa kreatinina  $\leq 0,5$  mL/s (30 mL/min), posle primene prve standardne doze, nadalje treba davati 50% standardne doze u standardnim intervalima doziranja. Pošto se lek Cefzil delimično uklanja hemodijalizom, treba ga davati po završetku hemodijalize.

#### **Oštećenje funkcije jetre**

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

#### Način primene

Lek Cefzil, film tablete je namenjen za oralnu upotrebu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Lek Cefzil je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom alergijom na cefalosporinske antibiotike.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pre uvođenja leka Cefzil u terapiju, potrebno je pažljivo ispitati da li je pacijent prethodno imao reakciju preosetljivosti na lek Cefzil, cefalosporine, peniciline ili druge lekove. Ako ovaj lek treba da se daje pacijentima koji su osetljivi na penicilin, neophodan je poseban oprez zbog ukrštene osetljivosti između beta-laktamskih antibiotika, koja je dobro proučena i može da se javi kod oko 10% pacijenata koji u anamnezi imaju alergiju na penicilin. U slučaju alergijske reakcije na Cefzil, primenu leka treba prekinuti. Teška akutna reakcija preosetljivosti može da zahteva preduzimanje urgentnih terapijskih mera.

Ukupnu dnevnu dozu leka Cefzil treba smanjiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 0,5$  mL/s ( $< 30$  mL/min) zato što uobičajene doze daju velike i/ili produžene koncentracije antibiotika u plazmi. Cefalosporine, uključujući i lek Cefzil, treba oprezno davati pacijentima koji istovremeno dobijaju jake diuretike, jer postoji sumnja da ovi lekovi negativno utiču na funkciju bubrega.

Produžena primena leka Cefzil može za posledicu da ima prekomeran rast rezistentnih mikroorganizama. Ukoliko se u toku terapije pojavi superinfekcija, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Tokom terapije cefalosporinskim antibioticima prijavljen je pozitivan direktni *Coombs*-ov test.

Dijareja povezana sa *Clostridium difficile* prijavljivana je pri primeni skoro svih antibiotika uključujući i lek Cefzil, i prema težini može da se kreće od blage dijareje do kolitisa opasnog po život. Dijareju povezanu sa *Clostridium difficile* treba razmotriti kod svih pacijenata sa dijarejom nakon primene antibiotika. Neophodna je pažljiva medicinska anamneza, pošto su prijavljeni slučajevi pojave dijareje povezane sa *Clostridium difficile* dva i više meseca nakon primene antibiotske terapije. Kada se sumnja ili potvrdi dijareja povezana sa *Clostridium difficile*, može biti potrebno da se antibiotska terapija koja se ne odnosi direktno protiv *C. difficile* prekine.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jednoj film tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primena probenecida udvostručava vrednosti PIK-a za cefprozil.

Pri istovremenoj primeni aminoglikozidnih antibiotika i cefalosporinskih antibiotika prijavljena je pojava nefrotoksičnosti.

Cefalosporinski antibiotici mogu dati lažno pozitivnu reakciju na glukozu u urinu ako se koriste testovi koji se zasnivaju na redukciji jona bakra (*Benedict-ov* ili *Fehling-ov* rastvor, *Clinitest* tablete), dok se to neće dogoditi ako se primenjuju testovi na bazi enzima (glukoza-oksidaza) za glikozuriju. Lažno negativna reakcija može da se dobije ako se koristi fericijanidni test za određivanje glukoze u krvi. Prisustvo cefprozila u krvi ne ometa analizu kreatinina u plazmi ili urinu metodom sa alkalnim pikratom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nisu otkrivena štetna dejstva leka Cefzil na fetus u reproduktivnim ispitivanjima uticaja cefprozil, monohidrata sprovedenim na kunićima, miševima i pacovima, uz primenu doza koje su bile 0,8; 8,5, odnosno 18,5 puta veće od maksimalne dnevne doze kod ljudi (1000 mg), a izračunate na osnovu površine tela ( $\text{mg/m}^2$ ). Međutim, nisu sprovedena odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica. Imajući u vidu da reproduktivna ispitivanja kod životinja ne mogu uvek da predvide humani odgovor, trudnicama treba davati ovaj lek isključivo ako je jasno indikovano.

##### Dojenje

U majčino mleko se izluči manje od 0,3% doze leka, pa je zbog toga neophodan oprez u slučaju da se lek Cefzil daje dojiljama.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva cefprozila su slična onima koja su primećena kod drugih oralno primenjenih cefalosporina.

Spisak neželjenih dejstava je prikazan prema MedDRA klasi sistema organa i sledećoj učestalosti ispoljavanja: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih dejstava kreće se od najozbiljnijih do najblažih.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja leka u promet:

<b>Infekcije i infestacije</b>	često	superinfekcija i vaginalna infekcija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	često	eozinofilija
	povremeno	leukocitopenija
	retko	trombocitopenija i produženo protrombinsko vreme
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	retko	angioedem, anafilaktička reakcija i serumska bolest
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	često	vrtoglavica
	povremeno	psihomotorna hiperaktivnost, glavobolja, nervoza, nesаница, konfuzija i pospanost
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	često	dijareja, mučnina, povraćanje i abdominalni bol
	retko	kolitis i pseudomembranozni kolitis
	nepoznata učestalost	obezbojavanje zuba
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	često	povećane vrednosti AST (SGOT) i ALT (SGPT)
	povremeno	povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
	retko	holestatska žutica i povećane vrednosti bilirubina u krvi
	nepoznata učestalost	hepatotoksičnost, hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često	kontaktni dermatitis, genitalni svrab
	povremeno	osip i urtikarija
	retko	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, multiformni eritem
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	povremeno	povećane vrednosti uree i kreatinina u krvi
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	retko	pireksija

Osip i urtikarija su češće prijavljivani kod dece nego kod odraslih. Znaci i simptomi se obično mogu pojaviti nekoliko dana nakon početka terapije i nestati u toku nekoliko dana po prestanku terapije.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Predožiranje može dovesti do neuroloških posledica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predožiranja se mogu javiti ukoliko doza nije na odgovarajući način smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Cefprozil se prvenstveno izlučuje putem bubrega. U slučaju teškog oblika predožiranja, pogotovo kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, primena hemodijalize će pomoći da se cefprozil ukloni iz organizma.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; cefalosporini, II generacija.  
**ATC šifra:** J01DC10

Cefprozil deluje *in vitro* na širok spektar gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Baktericidno dejstvo cefprozila posledica je inhibicije sinteze ćelijskog zida. *In vitro*, cefprozil je obično aktivan protiv većine sojeva sledećih mikroorganizama:

Aerobni mikroorganizmi, gram-pozitivni:

Stafilokoke, uključujući *Staphylococcus aureus* (uključujući sojeve koji produkuju penicilinazu), *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* i *S. warneri*.

NAPOMENA: Cefprozil ne deluje na stafilokoke rezistentne na meticilin.

Streptokoke, uključujući *Streptococcus pyogenes* (streptokoke grupe A), *S. agalactiae* (streptokoke grupe B), *S. pneumoniae* (uključujući intermedijerne sojeve rezistentne na penicilin sa minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) penicilina od 0,1 do 1 mikrogram/mL), streptokoke grupa C, D, F i G i streptokoke grupe Viridans.

*Enterococcus durans* i *E. faecalis*.

NAPOMENA: Cefprozil ne deluje na *E. faecium*.

Ostale: *Listeria monocytogenes*.

Aerobni mikroorganizmi, gram-negativni:

*Moraxella catarrhalis* (uključujući sojeve koji produkuju beta-laktamazu),

*Haemophilus influenzae* (uključujući sojeve koji produkuju beta-laktamazu),

*Citrobacter diversus*,

*Escherichia coli*,

*Klebsiella pneumoniae*,

*Neisseria gonorrhoeae* (uključujući sojeve koji produkuju penicilinazu),

*Proteus mirabilis*,  
*Salmonella* spp,  
*Shigella* spp,  
*Vibrio* spp.

NAPOMENA: Cefprozil ne deluje na većinu sojeva *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* spp. i *Serratia* spp.

Anaerobni mikroorganizmi:

NAPOMENA: Većina sojeva grupe *Bacteroides fragilis* je rezistentna na cefprozil.

*Clostridium difficile* i *C. perfringens*,

*Fusobacterium* spp,

*Peptostreptococcus* spp,

*Prevotella melaninogenica* (ranije poznata kao *Bacteroides melaninogenicus*),

*Propionibacterium acnes*.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Posle oralne primene cefprozil se dobro resorbuje, nezavisno od toga da li se uzima sa hranom ili bez nje. Biološka raspoloživost oralno primenjenog cefprozila je oko 90%. Farmakokinetika cefprozila se ne menja ukoliko se lek uzima sa obrokom ili istovremeno sa antacidom. U sledećoj tabeli prikazane su srednje koncentracije u plazmi posle primene cefprozila natašte. Urinom se izluči oko 60% unete doze cefprozila.

Doza	Srednje koncentracije cefprozila* u plazmi (mikrogram/mL)			Izlučivanje putem urina (posle 8 h)
	maksimum oko 1,5 h	nakon 4 h	nakon 8 h	
250 mg	6,1	1,7	0,2	60%
500 mg	10,5	3,2	0,4	62%
1 g	18,3	8,4	1,0	54%

\* Podaci predstavljaju srednje vrednosti dobijene od 12 zdravih, mladih muškaraca-dobrovoljaca. Farmakokinetički podaci dobijeni su primenom kapsula; međutim, bioekvivalencija u uslovima gladovanja dokazana je za oralni rastvor, kapsule, tablete i suspenziju.

### Distribucija

Veživanje za proteine plazme je oko 36% i nezavisno je od koncentracije u rasponu od 2 mikrograma/mL do 20 mikrograma/mL. Srednje poluvreme u plazmi kod zdravih ispitanika iznosi 1,3 sata.

Kod osoba koje su primile pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg cefprozila, maksimalne koncentracije cefprozila u tečnosti plikova na koži iznosile su 3,0 mikrograma/mL, odnosno 5,8 mikrograma/mL. Poluvreme u tečnosti plikova na koži (2,3 sata) je duže od onog uočenog u plazmi.

Nakon primene pojedinačne doze od 15 ili 20 mg/kg kod pacijenata sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uha, koncentracija cefprozila u tečnosti srednjeg uha je bila u rasponu od 0,06 do 8,7 mikrograma/mL. Koncentracije cefprozila u tečnosti srednjeg uha su se zadržale iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), za najčešće uzročnike *otitis media*, duže od 6 sati nakon primene cefprozila.

Nakon primene pojedinačne doze od 7,5 do 20 mg/kg pedijatrijskim pacijentima, koncentracija cefprozila u tonzilarnom tkivu je bila u rasponu od 0,5 do 4,3 mikrograma/g, odnosno u adenoidnom tkivu u rasponu od 0,4 do 4,9 mikrograma/g. Koncentracije cefprozila u tonzilarnom tkivu i adenoidnom tkivu su se održale duže od 3,2 sata iznad MIK za najčešće patogene koji izazivaju faringitis i tonzilitis.

#### Eliminacija

Nema dokaza o akumulaciji cefprozila u plazmi kod pojedinaca sa normalnom funkcijom bubrega nakon primene ponovljenih oralnih doza do 1 g na svakih 8 sati tokom 10 dana.

Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, poluvreme eliminacije iz plazme može biti produženo zavisno od stepena poremećaja funkcije bubrega. Kod pacijenata koji imaju potpuni zastoj rada bubrega, poluvreme eliminacije cefprozila iz plazme je čak 5,9 sati. Poluvreme se tokom hemodijalize smanjuje i iznosi 2,1 sat (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, nisu uočene statistički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima, prilikom poređenja sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

Prosečna vrednost PIK uočena kod starijih osoba (65 godina i stariji) je bila približno 35 – 60% veća u poređenju sa mlađim osobama, a prosečna vrednost PIK je kod žena bila približno 15 – 20% veća nego kod muškaraca. Međutim, značaj ovih varijacija u farmakokinetici cefprozila po uzrastu i polu nije dovoljno veliki da zahteva prilagođavanje doziranja.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije uočen mutageni potencijal cefprozila u odgovarajućim prokariotskim ili eukariotskim ćelijama *in vitro* i *in vivo*. Nisu sprovedene dugotrajne *in vivo* studije za procenu karcinogenog potencijala.

Reproduktivne studije ne ukazuju na štetna dejstva na plodnost kod životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Magnezijum-stearat (E572)

#### Obloga (film) tablete

Antipeneća C emulzija (simetikon; metilceluloza (E461); sorbinska kiselina (E200))

*Opadry YS-1-7003 White* (hidroksipropilmetilceluloza (E464); titan-dioksid (E171); makrogol 400; polisorbat 80 (E433))

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC//Al blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01763-22-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 23.10.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.06.2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2023.