

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефазолин-МІР 2000 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Цефазолин

Cefazolin-MIP 2000 mg powder for solution for injection/infusion
Cefazolin

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2007002
Разрешение №	11-17381 / 03.04.2012
Одобрение №!

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа 2,096 g цефазолин натрий, съответстващи на 2 g цефазолин (cefazolin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.
Фин, бял до бледо жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекции, предизвикани от чувствителни на цефазолин патогени:

- Инфекции на дихателната система
- Инфекции на уринарния тракт и гениталиите
- Инфекции на жлъчните пътища
- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Инфекции на костите и ставите
- Ендокардит
- Бактериални генерализирани инфекции (напр. септицемия, перитонит)
- Периоперативна профилактика в случай на повишен риск от инфекция.

Официалните ръководства за адекватно използване на антимикробни субстанции трябва да се имат предвид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и начина на приложение трябва да се подберат в зависимост от тежестта на инфекцията, чувствителността на микроорганизма, възрастта, теллото и бъбречната функция на пациента.

Дозирање

Деца и юноши над 12-годишна възраст:

Най-общо деца и юноши над 12-годишна възраст, страдащи от инфекции с Грам (+) микроорганизми, получават дневна доза от 1,5-2 g цефазолин, разделена на 2-3 единични дози. За инфекции с Грам (-) микроорганизми дневната доза трябва да бъде 3-4 g цефазолин. Възможно е повишаването на дневната доза до 6 g цефазолин. При сериозни, животозастрашаващи инфекции може да се наложи доза до 12 g цефазолин дневно.

Специални дозови препоръки:



Неусложнени инфекции на уринарния тракт:

1 g цефазолин всеки 12 часа.

Периоперативна профилактика:

1–2 g цефазолин се прилага 30 до 60 min преди операцията. В случай на по-продължителна операция (напр. 2 часа и повече) трябва да се приложи допълнителна доза по време на операцията. През деня, следващ операцията, на всеки 8 часа трябва да се прилага 1-2 g цефазолин. Препоръчва се продължаване на приложението на цефазолин 5 дни в случай на операции, при които инфекциите представляват особен риск за пациента.

Деца

Най-общо деца от първия месец получават 25–50 mg/kg телесно тегло разделени на 3–4 единични дози. Възможно е повишаването на дневната доза цефазолин до 100 mg/kg телесно тегло.

Новородени и кърмачета

Безопасността при новородени под 1-месечна възраст не е проучвана.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима редукция на дозата при пациенти в напреднала възраст с нормална бъбречна функция.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Цефазолин се екскретира през бъбреците. Дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се промени както следва:

Възрастни:

Креатининов клирънс (ml/min)	Дневна доза	Дозов интервал
>55	Нормална доза	Непроменен
35-54	Нормална доза	Интервал не по-малък от 8 часа
11-34	½ от нормалната доза	12 часов интервал
<10	½ от нормалната доза	18-24 часов интервал

Деца:

Креатининов клирънс (ml/min)	Дневна доза	Дозов интервал
40-70	60 % от нормалната доза	12 часов интервал
20-40	25 % от нормалната доза	12 часов интервал
< 20	10 % от нормалната доза	24 часов интервал

Начин на приложение

Приготвеният разтвор се прилага интравенозно.

Интравенозна инжекция:

Дневна доза от 2 до 3 g цефазолин може да се инжектира бавно за 3 до 5 минути, разделена на 2-3 единични дози, съдържащи по 1 g. Прахът се разтваря в не по-малко от 10 ml вода за инжекции, изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.

Интравенозна инфузия:

Дневна доза от 4–6 g трябва да се прилага интравенозно за постигане на непроменено и продължително серумно ниво. Дневна доза от 4 g цефазолин трябва да се прилага в 2 инфузии по 2 g; дневна доза от 6 g трябва да се прилага в 3 дози по 2 g, респективно. Продължителността на всяка инфузия трябва да бъде около 30–120 минути. Прахът в инфузионния флакон може директно да се разрежда със 100 ml разтворител.

Продължителност на приложението

Продължителността на приложението зависи от реакцията на патогените и клиничните данни. Най-общо лечението трябва да продължи няколко дни след отшумяване и изчезване на симптомите.



4.3 Противопоказания

Цефазолин-МІР не трябва да се използва в случай на свръхчувствителност към цефазолин или други цефалоспорици поради риск от анафилактичен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При случаи на свръхчувствителност към пеницилици или други β -лактамени антибиотици трябва да се обсъди възможността за развитие на кръстосана алергия.

Цефазолин-МІР трябва да се прилага със специално внимание при пациенти с алергична предиспозиция (напр. алергичен ринит или бронхиална астма), тъй като при тях рискът от развитие на тежка реакция на свръхчувствителност е повишен.

В случай на силно ограничена бъбречна функция (с гломерулна филтрация под 55 ml/min) трябва да се има предвид възможността за кумулация на цефазолин. Поради това дозата трябва да бъде дозирана съответно (вижте точка 4.2 "Дозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция").

В случай на тежка и персистираща диария, трябва да се обсъди наличието на псевдомембранозен ентероколит, който може да бъде животозастрашаващ. При такава ситуация приложението на Цефазолин-МІР трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение (напр. ванкомицин перорално, 4 x 250 mg/дневно). Лекарства, инхибиращи чревната перисталтика, са противопоказани.

По време на лечение с цефазолин плазмената кръвна коагулация в редки случаи може да бъде засегната и в резултат на това да настъпят хеморагии. Заплашени са пациенти с рискови фактори, водещи до дефицит на витамин К или повлияващи други механизми на кръвната коагулация (напр. парентерално хранене, недохранване, нарушена чернодробна или бъбречна функция, тромбоцитопения, приемане на антикоагуланти), както и пациенти със заболявания, предизвикващи интензивни хеморагии (напр. хемофилия, гастроинтестинални язви). В тези случаи протромбиновото време трябва да се следи редовно. Заместващо лечение с Витамин К (10 mg седмично) може да се приложи, ако е необходимо.

Разрастването на нечувствителни микроорганизми може да стане по-интензивно в случай на продължително приложение. Поради това, внимателното наблюдение на пациентите е наложително. При настъпване на суперинфекция по време на лечението трябва да се предприемат подходящи мерки.

Поради липса на достатъчен опит Цефазолин-МІР не трябва да се прилага при новородени до 1 месечна възраст.

Един флакон Цефазолин-МІР 2000 mg съдържа 96 mg (4,2 mmol) натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти

Цефазолин може да предизвика нарушения в плазмената кръвна коагулация много рядко. Коагулационните параметри трябва да се следят редовно при едновременно приложение с лекарства, повлияващи кръвосъсирването (напр. високи дози хепарин, орални антикоагуланти) (вижте също точка 4.4).

Пробенцид

Приложението на пробенцид води до по-висока концентрация и по-дълго задържане на цефазолин в кръвта поради инхибиране на бъбречната екскреция.

Аминогликозиди/диуретици

Не е изключено цефазолин да усилва нефротоксичния ефект на аминогликозидите и бързо действащите диуретици (напр. фуросемид). Поради това бъбречната функция трябва да се контролира при едновременно лечение с такива лекарства.



Въздействие върху лабораторните параметри

При лечение с Цефазолин-МІР, тестът на Соомб в редки случаи може да бъде фалшиво позитивен. Неензимните методи за определяне на глюкоза в урината също могат да дадат фалшиво позитивни резултати. Поради това, по време на лечение с цефазолин, определянето на глюкоза в урината трябва да се провежда с ензимни методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични клинични данни относно прилагането на цефазолин при бременни жени. Иследванията при животни не показват наличие на директен или индиректен ефект върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте също точка 5.3). Приложението по време на бременност трябва да се обсъжда с внимание.

Малки количества цефазолин се екскретират в майчиното мляко и може да предизвикат диария и колонизация с гъби при кърмачето. Поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение с Цефазолин-МІР.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цефазолин-МІР не повлиява или повлиява в много малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, предозирането или некоригираното дозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция може да предизвикат главоболие, световъртеж, възбуждане на централната нервна система, миоклонии и гърчове. Поради тези прояви подобни дейности трябва да се избягват.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За оценка на честотата на нежеланите лекарствени реакции обичайно се използва следната класификация:

Много чести:	Повече от 1 на 10 лекувани пациента
Чести:	Повече от 1 на 100 лекувани пациента
Нечести:	Повече от 1 на 1 000 лекувани пациента
Редки:	Повече от 1 на 10 000 лекувани пациента
Изключително редки:	1 случай или по-малко на 10 000 лекувани пациента, включително изолирани доклади

Инфекции и инфестации

Продължително или повторно лечение може да предизвика суперинфекции или колонизиране с резистентни бактерии и гъби (кандидоза на лигавицата на устната кухина, вагинална монилиаза).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Следните промени се наблюдават рядко в кръвната картина: тромбоцитопения, неутропения, левкопения или еозинофилия. Тези симптоми са реверзибилни.

По време на лечение с цефалоспорини развитието на агранулоцитоза или хемолитична анемия също може да се наблюдава.

По време на лечение с цефазолин рядко може да настъпят нарушения в кръвната коагулация, които да доведат до хеморагии. Застрашени са пациенти с рискови фактори, които водят до дефицит на витамин К или повлияващи други механизми на кръвната коагулация, както и пациенти със заболявания, които може да активират или усилят хеморагии.

Нарушения на нервната система

В частност предозирането или неподходящото дозиране, придружено с ограничена бъбречна функция, може да предизвикат главоболие, световъртеж, парестезии, възбуждане на централната нервна система, миоклонии и гърчове.

Стомашно-чревни нарушения



Гастроинтестинални разстройства, като диария, гадене, повръщане, липса на апетит, метеоризъм или абдоминална болка, са чести и обикновено са от лека степен, намаляват по време на лечението и изчезват след приключването му. В случай на тежка персистираща диария трябва да се обсъди наличието на псевдомембранозен ентероколит, който изисква прекратяване на лечението и незабавно започване на подходящо лечение (вижте също точка 4.4).

Хепато-билиарни нарушения

Незначително, временно покачване на АСАТ, АЛАТ и АФ може да бъде установено рядко и много рядко, реверзибилен хепатит и холестатичен иктер.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често се наблюдават алергични кожни реакции като екзантем, уртикария и сърбежи. Сериозни реакции на свръхчувствителност, като ангионевротичен едем, може да се наблюдават рядко. Синдромът на Stevens-Johnson е бил наблюдаван.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много рядко интерстициален нефрит и други нефропатии са били наблюдавани, предимно при сериозно болни пациенти, получаващи много лекарства.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Сериозни реакции на свръхчувствителност, като треска, са били наблюдавани рядко. Много рядко може да настъпи животозастрашаващ анафилактичен шок. Рядко, след интравенозно приложение, може да настъпят флебит или тромбофлебит.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Симптомите на предозиране са главоболие, световъртеж, парестезии, възбуда на централната нервна система, миоклонии и гърчове.

Неотложно лечение

В случай на отравяне са индицирани мероприятия за ускорено елиминиране. Няма специфичен антидот. Цефазолин може да се хемодиализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цефалоспоринов антибиотик от 1^{ва} генерация.
АТС код: J01DB04

Цефазолин е бактерициден цефалоспоринов антибиотик от първа генерация за парентерално приложение. Той е ефикасен срещу широк спектър Грам (+) и Грам (-) микроорганизми. Възможен механизъм за резистентност са променените пеницилин-свързващи протеини, и по-специално β-лактамазите.

Вторична резистентност се появява *in vitro* при Грам (+) микроорганизми чрез множественото стъпково моделиране, а при Грам (-) микроорганизми в няколко стъпки. Паралелна резистентност съществува със *Staphylococcus aureus*, характеризираща го като пеницилиназарезистентен пеницилин. Няма паралелна резистентност с бензилпеницилин.

Следните нива са валидни като минимални инхибиращи концентрации (MIC):

Съгласно DIN 58940:

Чувствителни: ≤ 4 mg/l

Резистентни: ≥ 16 mg/l



Тези нива са валидни за *Enterobacteriaceae*. За оценка при *staphylococci*, резултатите от теста с оксацилин (метицилин, респективно) трябва да се имат предвид.

Съгласно NCCLS:

Enterobacteriaceae

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 32 mg/l

Staphylococcus spp.

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 32 mg/l

Метицилин- и оксацилин резистентни *staphylococci* са резистентни срещу всички налични понастоящем β -лактамни антибиотици, даже да изглеждат чувствителни *in vitro*.

В следната таблица, клинично значимите микроорганизми са класифицирани като чувствителни или резистентни на базата на *in vitro* и *in vivo* данни. При някои видове, цефазолин може да изглежда ефикасен *in vitro*, но остава клинично неефикасен. Поради това тези микроорганизми са класифицирани като резистентни.

Разпространението на придобита резистентност на отделните щамове може да варира по място и по време. Поради това, особено при лечение на тежки инфекции е необходима локална информация за ситуацията на резистентност.

I. Чувствителни видове:
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensitive)
<i>Staphylococcus spp.</i> (Methicillin-sensitive)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-sensitive)
<i>Streptococcus spp.</i> , други видове като <i>S. pneumoniae</i>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Citrobacter amalonaticus</i> (<i>C. diversus</i>) ¹⁾
<i>Citrobacter koseri</i> (<i>C. diversus</i>) ¹⁾
<i>Escherichia coli</i> ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ²⁾
<i>Klebsiella spp.</i> ²⁾
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ²⁾
<i>Clostridium spp.</i> (освен <i>C. difficile</i>)
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>

II. Видове, чиято придобита резистентност може да създаде проблеми по време на лечение:
<i>Bacillus spp.</i>

III. По природа резистентни щамове
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Nocardia spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-resistant (MRSA)
<i>Staphylococcus spp.</i> , Methicillin-resistant (MRS)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistant)



<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Arizona spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Edwardsiella spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Helicobacter spp.</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Salmonella spp.</i> ³⁾
<i>Serratia spp.</i>
<i>Shigella spp.</i> ³⁾
<i>Yersinia spp.</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

¹⁾ *Citrobacter spp.* Може да развие резистентност по време на продължителна терапия с цефалоспорини от I генерация. Чувствителни изолати може да развият резистентност 3-4 дни след старта на лечението. Препоръчва се тестване на последователни изолати.

²⁾ Щамове *E. coli*, *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, продуциращи широк спектър от β -лактамази (ESBL) могат да бъдат клинично резистентни срещу цефалоспорини, въпреки проявена *in vitro* чувствителност.

³⁾ Цефалоспорини от I и II генерация могат да бъдат *in vitro* ефикасни при определени условия срещу *Salmonella spp.* и *Shigella spp.*, но да не показват клинична ефикасност. Поради това тези патогени са класифицирани като резистентни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Цефазолин не се резорбира добре в гастроинтестиналния тракт и поради това се прилага парентерално. Максимално серумно ниво се достига 1 час след интрамускулна апликация. След интравенозна апликация на 1 g цефазолин след 5 min се достига пик на серумна концентрация от 188 $\mu\text{g/ml}$. След 4 часа концентрацията е била все още 16,5 $\mu\text{g/ml}$. След интравенозна инфузия на 2 g цефазолин за 30 min приблизителната плазмена концентрация е била 256 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията. При продължителна инфузия на 6 g цефазолин за 6 часа плазмената концентрация е показала постоянно ниво от 52,6 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Плазмените протеини свързват около 65 до 92 %. Цефазолин лесно преминава в тъканите, преминава плацентарната бариера и се екскретира в майчиното мляко в малък процент. Дифузията в ликвора (също при менингит) и в слъзната течност е недостатъчна.

Метаболизъм и елиминиране

Цефазолин не може да се метаболизира. Елиминира се непроменен през бъбреците чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Малка част се екскретира чрез жлъчката. Времето на плазмен полуживот е приблизително 2 часа и се удължава при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на цефазолин е незначителна. Проучванията за хронична токсичност при различни видове животни (плъх, куче) не са показали никакви токсични ефекти. Все пак нарушения в мускулите, дължащи се



на мускулните инжекции, могат да се наблюдават. Проучванията на нефротоксичността при зайци показват, че нефротоксичният потенциал е нищожен. За цефазолин не са налични проучвания при животни за мутагенност и туморогенен потенциал. Проучвания при животни с цефазолин не са показали наличие на тератогенни ефекти. Проучванията върху фертилността и пери- и постнаталната токсичност също не са показали опасни ефекти на цефазолин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

β -лактамни антибиотици не трябва да се прилагат в една спринцовка с аминоклюкозидни антибиотици. Доказано е, че цефазолин е несъвместим с амикацин дисулфат, амобарбитал натрий, блеомицин сулфат, калциев глюцептат, калциев глюконат, симетидин хидрохлорид, колистин метат натрий, еритромицин глюцептат, канамицин сулфат, окситетрациклин хидрохлорид, фенобарбитал натрий, полимиксин В сулфат и тетрациклин хидрохлорид.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 36 месеца.

Пригответият разтвор за инжекция/инфузия може да се съхранява до 24 часа под 25°C или 48 часа при температура от 2 до 8°C (в хладилник), ако разтворът е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони (15 или 100 ml) от безцветно стъкло с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупваща се алуминиева капачка.

Съдържание на опаковката:
10 флакона

6.6 Инструкции за употреба и изхвърляне

Разтворите да се използват незабавно след приготвянето им. Подходящи за приготвяне на разтворите са вода за инжекции, изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор. След пълното разтваряне на прахът за инжекционен/инфузионен разтвор полученият разтвор е готов за употреба (вижте също точка 4.2 "Начин на приложение"). Инжекционните и инфузионните разтвори на Цефазолин-МІР 2000 mg имат светло жълт цвят. Различната интензивност на оцветяване няма отношение към ефикасността и безопасността на този антибиотик.

Не използвайте мътни разтвори или разтвори, съдържащи видими частици.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Strasse 41, D-66440 Blieskastel-Niederwurzbach
Германия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070002

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

15/02/2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/02/2012

