

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефазолин Актавис 1g прах за инжекционен разтвор
Cefazolin Actavis 1g powder for solution for injection

Цефазолин Актавис 2g прах за инжекционен разтвор
Cefazolin Actavis 2g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефазолин Актавис 1 g прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 1,048 g цефазолин натрий (*cefaezoline sodium*), еквивалентни на 1g цефазолин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Цефазолин Актавис 2 g прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 2,096 g цефазолин натрий (*cefaezoline sodium*), еквивалентни на 2g цефазолин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Бял или почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефазолин Актавис се прилага за лечение на остри и хронични инфекции, причинени от чувствителни към действието му бактерии, със следната локализация:

- Инфекции на дихателните пътища, причинени от *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Klebsiella species*, β-хемолитични стрептококи група A;
- Инфекции на бъбреците, пикочните пътища и половата система, предизвикани от *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella species*, някои видове *Enterobacter*;
- Инфекции на кожата и меките тъкани;
- Инфекции на жълчните пътища.
- Инфекции на костите и ставите;
- Сепсис (*St. pneumoniae*, *St. aureus*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiells species*);
- Ендокардит, предизвикан от *S. aureus*, β-хемолитични стрептококи група A;

Други показания изискващи само интравенозно приложение:

Продуктът се прилага за периоперативна профилактика на следоперативни инфекции при:

- Неврохирургия (краниотомия, деривация на ликвора)
- Сърдечна хирургия;
- Гръден хирургия;
- Съдова хирургия;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010590/91
Разрешение №	33818-9, 24-06-2016
Одобрение № /	



- Стомашно-чревна хирургия;
- Жълчно-чернодробна хирургия;
- Цезарово сечение;
- Абдоминална или вагинална хирургия;
- Хирургия на главата и шията с отваряне на орофаринкса;
- Ортопедична хирургия.

Необходимо е да се спазват официалните препоръки за подходяща употреба на антибиотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Вид на инфекцията	Дозировка	Честота на приложение
Пневмококова инфекция	500 mg	на всеки 12 часа
Леки по степен инфекции, причинени от чувствителни Грам-положителни коки	250 - 500 mg	на всеки 8 часа
Остри неусложнени инфекции на пикочните пътища	1 g	на всеки 12 часа
Умерени до тежки инфекции	500 mg - 1 g	на всеки 6-8 часа
Много тежки, животозастрашаващи инфекции (ендокардит и септицемия)	1 g – 1.5 g	на всеки 6 часа

В изключителни случаи продуктът може да се прилага в доза до 12 g на ден.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ml/min)	Концентрация на креатинин в кръвта (mg%)	Намаляване на дозата
≥ 55	≤ 1,5	Обичайна доза
35-54	1,6 - 3,0	Обичайна доза, на всеки 8 часа
11-34	3,1 – 4,5	50% от обичайната доза, на всеки 12 часа
≤ 10	≥ 4,6	50% от обичайната доза, на всеки 18-24 часа

Намаляването на дозата се препоръчва след прилагането на първоначална обичайна натоварваща доза в зависимост от вида на инфекцията.

При пациенти на перитонеална диализа (21/h), средните плазмени концентрации са приблизително 10 и 30 µg/ml след 24 часов приложение на диализен разтвор, съдържащ 50 mg/ml и 150 mg/ml.

Педиатрична популация

Препоръчва се обща дневна доза от 25-50 mg/kg т.т., разпределена в 3-4 равни приема. Тази дозировка е ефикасна при повечето леки до умерено тежки инфекции. Общата дневна доза може да бъде увеличена до 100 mg/kg т.т. при тежки инфекции.



Тегло	25 mg/kg дневно, в 3 равни приема		25 mg/kg дневно, в 4 равни приема	
kg	Единична доза в mg (на 8 часа)	Необходим обем на разреждане в ml – до 125 mg/ml	Единична доза в mg (на 6 часа)	Необходим обем на разреждане в ml – до 125 mg/ml
4,5	40	0,35	30	0,25
9,0	75	0,6	55	0,45
13,5	115	0,9	85	0,7
18,0	150	1,2	115	0,9
22,5	190	1,5	140	1,1

Тегло	50 mg/kg дневно, в 3 равни приема		50 mg/kg дневно, в 4 равни приема	
kg	Единична доза в mg (на 8 часа)	Необходим обем на разреждане в ml – до 225 mg/ml	Единична доза в mg (на 6 часа)	Необходим обем на разреждане в ml – до 225 mg/ml
4,5	75	0,35	55	0,25
9,0	150	0,7	110	0,5
13,5	225	1,0	170	0,75
18,0	300	1,35	225	1,0
22,5	375	1,7	285	1,25

При деца с леко до умерено нарушена бъбречна функция (КК от 70-40 ml/min), 60% от обичайната дневна доза, разделена на приеми през 12 часа би трябвало да бъде клинично релевантна.

При деца със средно тежка бъбречна недостатъчност (КК от 40-20 ml/min), 25% от обичайната дневна доза, разделена на приеми през 12 часа би трябвало да бъде терапевтично адекватна, а при деца с тежка бъбречна недостатъчност (КК от 20-5 ml/min), такава доза представлява 10% от обичайната дневна доза, разделена на приеми през 24 часа.

Профилактика при възрастни

Обичайната доза е 1 g интравенозно или интрамускулно, приложена $\frac{1}{2}$ или 1 час преди началото на операцията, последвана от интравенозно или интрамускулно приложение на доза 0,5 – 1 g всеки 6-8 часа в продължение на 24 часа след операцията. При оперативни интервенции с продължителност над 2 часа се прилагат 0,5-1 g интравенозно или интрамускулно по време на операцията.

Обикновено профилактичното приложение на продукта се преустановява в рамките на 24 часа след оперативната интервенция, но в някои случаи (напр. открита сърдечна хирургия) постоперативното приложение може да продължи до 3-5 дни.

Начин на приложение

Цефазолин Актавис се прилага дълбоко интрамускулно или интравенозно като болус инжекция или под формата на инфузия.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспорини или към компоненти на лекарствата помошните вещества, изброени в точка 6.1.

Необходимо е да се вземе под внимание установената кръстосана свръхчувствителност към други бета-лактамни антибиотици, напр. пеницилини.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Продуктът трябва да бъде прилаган с особено внимание при алергична диатеза и атопии (напр. сенна хрема или бронхиална астма), поради повишен риск от сериозни реакции на свръхчувствителност.

При пациенти, свръхчувствителни към пеницилин, пенициламин и гризофулвин (кръстосана свръхчувствителност) и при такива с други форми на алергия, първата апликация изиска повищено внимание и медицинско наблюдение.

Преди всеки нов курс на лечение с Цефазолин Актавис пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установят или изключат предишни реакции на свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарства. Известно е, че около 10% от пациентите с установена свръхчувствителност към пеницилин са алергични и към цефалоспорини.

При липса на анамнеза за алергии се правят преби за свръхчувствителност – скарификационна и епикутанна, а отговорът се отчита след 30 минути. В случай на развитие на тежка остра реакция на свръхчувствителност е необходимо подкожно прилагане на 0,1 – 0,5 mg адреналин, венозна инфузия на кортикоステроиди, антихистаминов продукт (парентерално), аминофилин и селективни β -адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване и при необходимост, интубация.

При пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо дозировката и интервалът на дозиране да се променят съобразно креатининовия клирънс. Поради възможност от кумулация на цефазолин при нарушена бъбречна функция и скорост на гломерулна филтрация $< 55 \text{ ml/min.}$, размерът на прилаганата доза трябва да бъде намален съответно или интервалът между отделните приложения да бъде удължен (вж. т.4.2.).

При пациенти с уремия може да се наблюдава коагулопатия.

Продължителната употреба на цефазолин, подобно на други антибактериални средства, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. При наличие на суперинфекция трябва да се направи повторна оценка на състоянието на пациента по време на лечението и ако е необходимо да се приемат допълнителни мерки.

Възможно е в хода на лечението и дори известно време след неговото прекратяване, подобно на други антибиотици, да се развие псевдомембранозен колит, поради което е необходимо повищено внимание при пациенти с диария по време или след лечение с продукта. При тежка диария се препоръчва ендоскопско изследване евентуалното установяване на псевдомембранозен колит. При леките случаи прекъсване приложението на лекарството може да бъде достатъчна мярка. Средно тежки или тежки случаи се третират чрез незабавна венозна инфузия на водно-солеви разтвори, електролити и протеини, а при необходимост и перорални антибактериални средства. Приложението на лекарства, потискащи чревната перисталтика е противопоказано. Цефазолин Актавис, подобно на другите широкоспектърни антибиотици, трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти с анамнестични данни за гастро-интестинални заболявания, особено колит.

Няма данни за безопасността при приложение на продукта при недоносени и новородени на възраст под 1 месец, поради което при тази група пациенти не се препоръчва прилагането на Цефазолин Актавис.

Не се препоръчва интратекално и интравентрикуларно приложение на цефазолин, поради опасност от токсични ефекти от страна на ЦНС, вкл. развитие на гърчове.



При пациенти, при които се налага ограничаване на приема на натрий, е необходимо да се има предвид количественото му съдържание в продукта - $\approx 48,3 \text{ mg/g}$.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти

Цефазолин може в редки случаи да доведе до нарушения в коагулацията. Показателите на кръвосъсирване трябва да бъдат проследявани регулярно при едновременно приложение с лекарства, повлияващи хемокоагулацията, напр. високи дози хепарин, орални антикоагуланти (вж. точка 4.8).

Пробенецид

Пробенецид води до потискане на бъбречната екскреция на цефазолин, поради което при едновременното приложение на двата продукта, се установява персистиране на високи плазмени концентрации на цефазолин.

Аминогликозиди/диуретици

Не може да бъде изключено потенциране на нефротоксичните ефекти на аминогликозидите и бързодействащите диуретици, като фуроземид и етакринова киселина, при едновременно приложение с цефазолин. При комбинирано прилагане с потенциално нефротоксични продукти съществува риск от бъбречно увреждане, поради което е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Салицилати и индометацин

Тези продукти забавят изльчването на цефазолин.

Лабораторни диагностични тестове

Цефазолин може да повлияе резултатите от някои лабораторни тестове - фалшиво позитивиране на реакциите за захар в урината (при използване на редукционни методи), позитивен директен и индиректен тест на Coombs.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на цефазолин при бременност не е установена, поради което приложението на продукта по време на бременността, особено в нейния първи триместър, трябва да се избягва. Прилагането на продукта трябва да става след строга преценка на съотношението полза за майката/рисък за плода и новороденото, тъй като е известно, че цефазолин преминава през плацентата.

Кърмене

Цефазолин се екскретира в малки количества в майчиното мляко и може да доведе до диария и гъбични инфекции при новороденото и кърмачето, поради което се препоръчва прекратяване на кърменето за времето на лечение с продукта.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на Цефазолин Актавис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана по следните критерии:



Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$
Много редки	$< 1/10\ 000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нарушенията на кръвта могат да бъдат резултат на токсичен ефект или да имат характер на реакция на свръхчувствителност.

Нечести – тромбоцитопения, неутропения, левкопения или еозинофилия, които имат обратим характер. При лечение с цефалоспорини са наблюдавани агранулоцитоза и хемолитична анемия.
Редки – по време на лечение с цефазолин могат да се наблюдават нарушения на коагулацията, в резултат на което може да настъпи кървене. Пациентите с повишен риск от витамин K недостатъчност или такива със заболявания или състояния, които могат да доведат до нарушения на коагулацията или да причинят или усилват кръвоизлив, представляват рискова група (вж. т. 4.1.).

Нарушения на нервната система

При пациентите с бъбречни нарушения, приложението на несъобразена с креатининовия клирънс доза или приложението на такава, която може да доведе до предозиране, са възможни главоболие, замайване, парестезия, възбуда, миоклония и гърчове.

Стомашно-чревни нарушения

Чести – диария, гадене, повръщане, липса на апетит, метеоризъм и коремна болка, които обикновено са леки и отзвучават след прекратяване на лечението.

При появя на тежка и продължителна диария трябва да влезе в съображение развитие на псевдомемброзен колит, което налага прекратяване на лечението с продукта и предприемане на незабавно лечение с подходящи средства (ванкомицин, перорално в дневна доза 1000 mg в четири равни приема). Приложението на средства потискати чревната перисталтика е противопоказано.

Нарушения на бъбреците и никочните пътища

Редки – интерстициален нефрит, други бъбречни увреждания, по-чести при пациенти с други сериозни придружаващи заболявания и приемащи други лекарства.

Нарушения на имунната система

Чести – алергични кожни реакции като екзантем, уртикария, пруритус.

Нечести – тежки реакции на свръхчувствителност, вкл. ангионевротичен оток и лекарствена треска.

Хепатобиларни нарушения

Нечести – леко, временно повишение на SGOT, SGPT, AP

Много редки – обратим хепатит и холестатична жълтеница

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести – флебит или тромбофлебит при интравенозно приложение.

Продължителното или повторно приложение може да доведе до развитие на суперинфекции, колонизация на резистентни бактерии или гъбички (орална или вагинлана кандидоза).

Инфекции и инфестации

Продължителното или повторно приложение може да доведе до развитие на вторични инфекции или прекомерен растеж на устойчиви към действието на цефазолин бактерии или гъбички в устната кухина или влагалището.



Други указания за приложение

В редки случаи ($\geq 10\% - <0,1\%$) цефазолин води до нарушения в коагулацията, поради което Quick стойностите следва да бъдат строго контролирани при пациенти със заболявания или състояния, водещи до кръвозагуба (напр. стомашни или чревни язви) и особено при такива с нарушения в хемокоагулацията (вродени: хемофилия; придобити: парентерално хранене, малнутриция, нарушенна чернодробна и бъбречна функция или тромбоцитопения; лекарства-индуцирани: приложение на хепарин или прием на перорални антикоагуланти). При необходимост може да бъде приложен витамин K в доза 10 mg седмично.

Цефазолин не е подходящ за лечение на менингит, поради неадекватен клирънс през церебро-спиналната течност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране са главоболие, замайване, парестезия, възбуда на ЦНС, миоклония, крампи.

Лечение

Прилагат се средства и мерки целящи бързото елиминиране на цефазолин от организма. Не съществува специфичен антидот. Цефазолин се елиминира чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цефалоспорини първо поколение, ATC код: J01DB04

Цефазолин е полусинтетичен широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик от първо поколение. Действа бактерицидно инхибирайки синтеза на бактериалната клетъчна стена. Антибактериалната активност на цефазолин е сходна с тази наベンзилпеницилин, но той е активен спрямо пеницилаза-продуциращи стафилококки.

Антибактериалният спектър на цефазолин включва:

Микроорганизми с висока чувствителност

- *грам-положителни микроорганизми* – Streptococci, Pneumococci, Staphylococci (вкл. пеницилиназа-продуциращи щамове), Diphtheria bacteria, Bacillus anthracis;
- *грам-отрицателни микроорганизми* - E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Meningococci;

Варираща *in vitro* чувствителност

Enterobacter spp., Haemophilus influenzae



Терапевтичният антибактериален спектър на цефазолин не включва *Pseudomonas aeruginosa*, повечето щамове индол-позитивни *Proteus pathogens*, много щамове *Enterococcus*, както и *Serratia species*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Edwardsiella*, *Arizona*, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter*, *Nocardia*, *Mycardia*, *Mycoplasmas*, *Moraxellae*, *Brucellae* и *Enterobacter cloacae*.

Вторично развитие на резистентност при грам-положителни бактерии в условия *in vitro* вероятно се дължи на поредица мутации. Паралелна резистентност съществува едновременно при *Staphylococcus aureus* и пеницилиназ-резистентни пеницилини. Не е установена паралелна резистентност сベンзил-пеницилини.

5.2 Фармакокинетични свойства

Цефазолин се прилага парентерално. Времето за достигане на максимални плазмени концентрации след интрамускулно приложение е между 30 - 75 минути. Свързва се във висока степен (65 – 92%) с плазмените протеини.

Плазменият полуживот е 1,5-2 часа и се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с чернодробна цироза този показател може да бъде намален. Цефазолин прониква добре в телесните тъкани и течности (плеврална, перитонеална и синовиална), костите, ставите, простатата. При липса на обструкция на жълчния мехур, в жълчката се постигат концентрации, по-високи от плазмените. Проникването в цереброспиналната течност (както и в менингите) и вътреочната течност е слабо. Преминава трансплацентарно и се ескретира с майчиното мляко.

Цефазолин не се метаболизира. Около 60% от приложената доза се изльчва непроменена през бъбреците чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция през първите 6 часа. Пробенецид потиска бъбречното изльчване на цефазолин. Продуктът се ескретира в незначителни количества и с жълчката. Плазменият полуживот е приблизително 2 часа и може да бъде удължен при пациенти с бъбречна недостатъчност. Сравнително добре се отстранява при хемодиализа и по-слабо при перитонеална диализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стойностите на LD₅₀ за цефазолин са 4000 mg/kg при интрамускулно и интравенозно приложение на мишки и съответно > 6000 и 700 mg/kg след интрамускулно и интравенозно приложение при пъхкове.

След многократно приложение при експериментални животни (пъхкове и кучета) няма данни за токсични ефекти.

Няма експериментални данни за ембриотоксично и тератогенно действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Несъвместимост е наблюдавана при смесване *in vitro* на цефазолин с аминогликозидни антибиотици.



Комбинацията на цефазолин с аминогликозидни антибиотици е еднопосочна и при необходимост от едновременното им прилагане, те не трябва да се смесват в една спринцовка или инфузионен разтвор, поради опасност от инактивиране. Необходимо е да бъдат въвеждани в различни места през интервал от 1 час.

Възможна е преципитация при смесване на цефазолин с разтвори с pH < 4,5 или хидролиза при смесване с разтвори с pH > 8,5.

Поради възможни физико-химични взаимодействия на цефазолин *in vitro* не е желателно смесването му в една спринцовка с други продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Готовият разтвор да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C) до 24 часа.

Да не се замразява.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Цефазолин Актавис 1 g прах за инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони от 30 ml, по 10 броя в картонена кутия.

Цефазолин Актавис 2 g прах за инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони от 30 ml, по 10 броя в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Начин на приготвяне на разтворите:

- *интрамускулно приложение* – 1 g и 2 g цефазолин се разтварят съответно в 3 ml и 5 ml стерилна вода за инжекции. Разклаща се добре до пълно разтваряне.
- *интравенозно приложение* - за директна интравенозна инжекция цефазолин 1 g и 2 g се разтварят съответно в 10 ml и 20 ml разтворител (стерилна вода за инжекции) или в 5-10% разтвор на глюкоза. Разклаща се добре до пълно разтваряне. Инжектира се бавно най-малко за 3-5 min.
- *интравенозна инфузия* - приготвеният за директно интравенозно приложение разтвор се разрежда с 50 – 100 ml инфузионен разтвор за интермитентна интравенозна инфузия, или се прибавя към инфузионен разтвор (5 - 10% разтвор на глюкоза, разтвор на Хартман, 0,9% разтвор на натриев хлорид или стерилна вода за инжекции) при продължителна капкова инфузия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД



ул. Атанас Дуков №29
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Цефазолин Актавис прах за инжекционен разтвор 1g – Рег. № 20010590
Цефазолин Актавис прах за инжекционен разтвор 2g – Рег. № 20010591

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

Дата на първо разрешаване: 14.06.2001 г.

Дата на последно подновяване: 20.12.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.03.2016

