

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20070002

Разрешение №

35622/ 01-09-2019

Одобрен №

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефазолин-МІР 2000 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

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

### 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

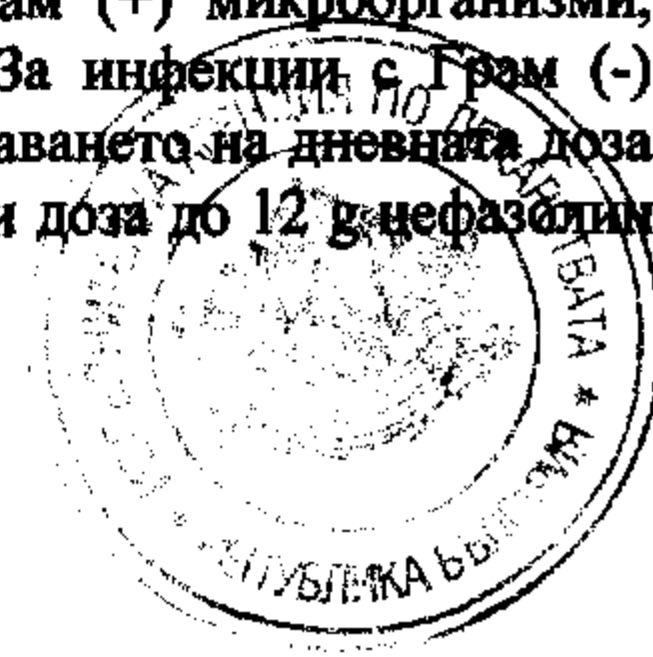
##### Дозировка

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

##### Дозиране

##### 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

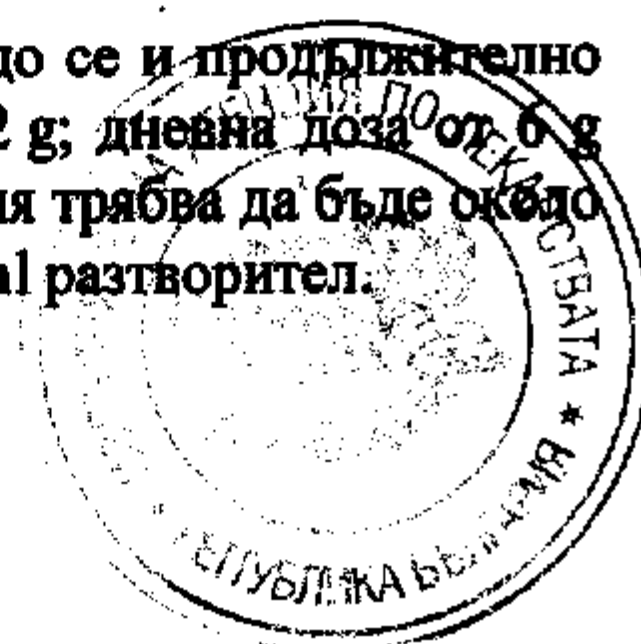
Приготвеният разтвор се прилага интравенозно.

### 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 непроменящо се 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  $\beta$ -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 "Дозирание 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 противопоказни.

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-MIP, тестът на Coomb 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. Изследванията 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-MIP.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Цефазолин-MIP 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.

#### **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 изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София. Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **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<sup>ва</sup> 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  $\beta$ -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 пеницилинарезистентен пеницилин. Няма паралелна резистентност с бензилпеницилин.

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

Съгласно DIN 58940:

Чувствителни:  $\leq 4$  mg/l

Резистентни:  $\geq 16$  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:  $\leq 8$  mg/l

Резистентни:  $\geq 32$  mg/l

*Staphylococcus spp.*

Чувствителни:  $\leq 8$  mg/l

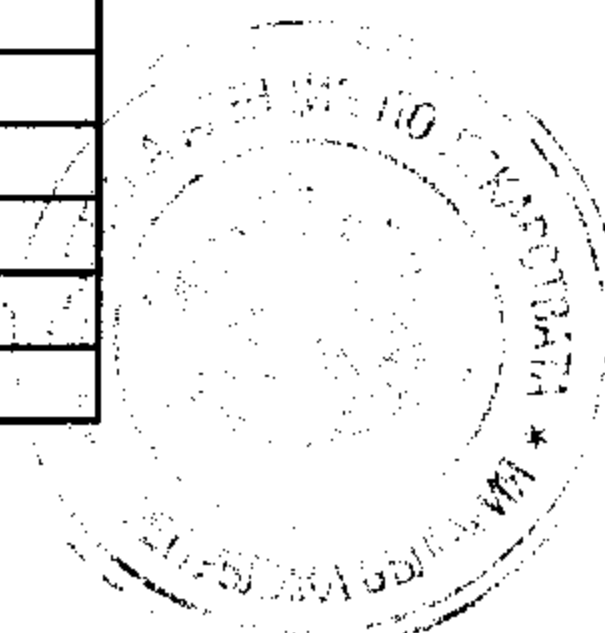
Резистентни:  $\geq 32$  mg/l

Метицилин- и оксацилин резистентни *staphylococci* са резистентни срещу всички налични понастоящем  $\beta$ -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.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Чувствителни видове:</b>                                       |
| <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> ) <sup>1)</sup> |
| <i>Citrobacter koseri</i> ( <i>C. diversus</i> ) <sup>1)</sup>       |
| <i>Escherichia coli</i> <sup>2)</sup>                                |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                        |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                                    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>2)</sup>                           |
| <i>Klebsiella spp.</i> <sup>2)</sup>                                 |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>                           |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                         |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                        |
| <i>Proteus mirabilis</i> <sup>2)</sup>                               |
| <i>Clostridium spp.</i> (освен <i>C. difficile</i> )                 |
| <i>Peptococcus spp.</i>                                              |



*Peptostreptococcus spp.*

*Fusobacterium spp.*

**II. Видове, чиято придобита резистентност може да създаде проблеми по време на лечение:**

*Bacillus spp.*

**III. По природа резистентни щамове**

*Enterococcus spp.*

*Nocardia spp.*

*Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant (MRSA)

*Staphylococcus spp.*, Methicillin-resistant (MRS)

*Streptococcus pneumoniae* (Penicillin-resistant)

*Acinetobacter spp.*

*Aeromonas spp.*

*Alcaligenes denitrificans*

*Arizona spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter freundii*

*Edwardsiella spp.*

*Enterobacter spp.*

*Helicobacter spp.*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Salmonella spp.*<sup>3)</sup>

*Serratia spp.*

*Shigella spp.*<sup>3)</sup>

*Yersinia spp.*

*Bacteroides spp.*

*Campylobacter spp.*

*Clostridium difficile*

*Mycoplasma spp.*

<sup>1)</sup> *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.

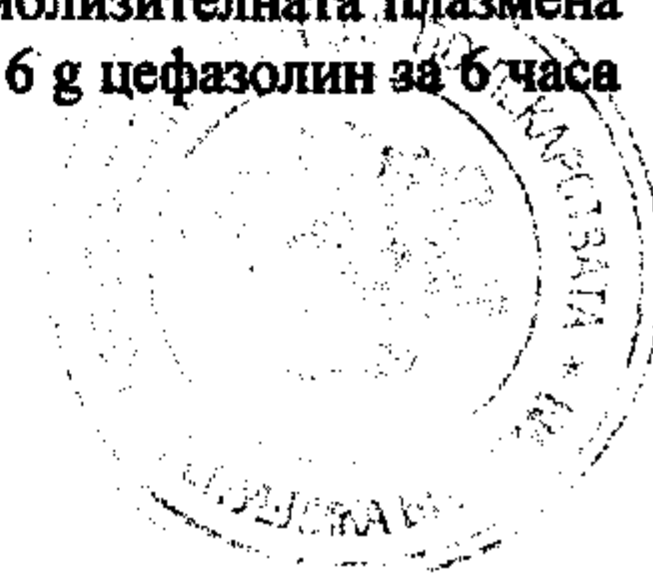
<sup>2)</sup> Щамове *E. coli*, *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, продуциращи широк спектър от  $\beta$ -лактамази (ESBL) могат да бъдат клинично резистентни срещу цефалоспорини, въпреки проявена *in vitro* чувствителност.

<sup>3)</sup> 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 аминоглюкозидни 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.

Приготвеният 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.

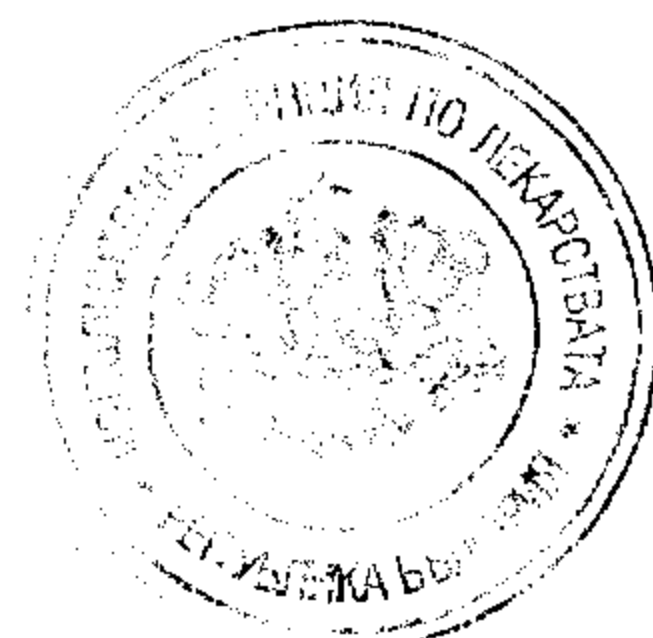
### **6.4 Специални препоръки за съхранение**

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 Специални предпазни мерки при 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-MIP 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**

15/03/2016

