

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20210210
Одобрение №	B61/M/M/176-5 6736-7
	18.11.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефазолин АптаФарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Cefazolin Aptapharma 1 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 g цефазолин (*cefazolin*), като 1048 mg цефазолин натрий (*cefazolin sodium*).

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Цефазолин АптаФарма 1 g съдържа 50,6 mg (2,2 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Съдържанието на pH в разтвора е в границите 4,7 – 5,1 и осмоларност в границите 308 – 675 mOsm/kg.

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефазолин АптаФарма е показан при възрастни и деца за лечение на следните инфекции причинени от чувствителни към цефазолин микроорганизми:

- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Инфекции на костите и ставите

Профилактика на периперативни инфекции. За хирургични операции с повишен риск от инфекции с анаеробни патогени, например колоректална хирургия, се препоръчва комбинация с подходящо лекарство с активност срещу анаероби.

Използването на цефазолин трябва да се ограничи до случаите, в които е необходимо парентерално лечение.

Чувствителността на организмите причинители трябва да бъде тествана (ако е възможно), въпреки че терапията може да започне преди резултатите да са налични.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката както и начинът на приложение зависят от местоположението и тежестта на инфекцията, и от клиничния и бактериологичния напредък. Трябва да се вземат предвид местните терапевтични насоки.

Дозировка



Възрастни и юноши (над 12 години и телесно тегло ≥ 40 кг)

- Инфекции, причинени от силно чувствителни микроорганизми: прием на 1 g – 2 g цефазолин на ден, разделен в 2-3 равни дози.
- Инфекции, причинени от по-малко чувствителни микроорганизми: прием на 3 g – 4 g цефазолин на ден, разделен в 3-4 равни дози.

При тежки инфекции, дози до 6 g на ден могат да бъдат прилагани като три или четири равни дози (една доза на всеки 6 или 8 часа).

Специални препоръки**Периоперативна профилактична употреба**

- За да предотврати постоперативна инфекция при контаминирана или потенциално контаминирана операция, препоръчваните дози са: 1 g цефазолин, приложени 30 – 60 минути преди операцията.
- В случай на продължителни оперативни процедури (2 часа или повече) допълнително приложение на 0,5 g – 1 g цефазолин по време на операцията.
- По-продължителното постоперативно приложение трябва да бъде подкрепено от официално приетите национални насоки.

Важно е (1) предоперативната доза да се приложи непосредствено преди (30 минути до 1 час) преди началото на операцията, така че адекватни нива на антибиотика да са налични в плазмата и тъканите при началният хирургичен разрез; и (2) ако по време на операцията е необходимо, цефазолин да бъде прилаган през подходящи интервали, за да осигури достатъчно ниво на антибиотика в моментите, когато се очаква най-висока експозиция на инфекциозни микроорганизми.

Възрастни пациенти с бъбречно увреждане

Възрастни с бъбречно увреждане може да се нуждаят от по-ниска доза, за да се избегне припокриване. Тази по-ниска доза може да се ръководи от определяне на нивата в кръвта. Ако това не е възможно, дозата може да бъде определена въз основа на креатининовия клирънс.

Поддържаща терапия с цефазолин при пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Серумен креатинин (mg/100 ml)	Дозировка
≥ 55	$\leq 1,5$	Обичайна доза и обичаен дозов интервал
35-54	1,6 – 3,0	Обичайна доза, на всеки 8 часа
11-34	3,1 – 4,5	Половината от обичайната доза на всеки 12 часа
≤ 10	$\geq 4,6$	Половината от обичайната доза на всеки 18-24 часа

При пациенти на хемодиализа, схемата на лечение зависи от условията на хемодиализа.

Ръководства за дозировка при възрастни пациенти**Таблица за приготвяне на разтвор за интрамускулно инжектиране**

Съдържание на флакона	Количество разредител, който да се добави	Приблизителна концентрация
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Таблица за приготвяне на разтвор за интравенозно инжектиране

Съдържание на флакона	Минималко количество разредител, който да се добави	Приблизителна концентрация
1 g	4 ml	220 mg/ml



Педиатрична популация

Инфекции, причинени от силно чувствителни микроорганизми

Препоръчва се дневна доза от 25-50 mg/kg телесно тегло, разделена на две до четири равни дози (една доза на всеки 6, 8 или 12 часа).

Инфекции, причинени от по-малко чувствителни микроорганизми

Препоръчва се дневна доза до 100 mg/kg телесно тегло, разделена на три или четири равни дози (една доза на всеки 6 или 8 часа).

Преждевременно родени бебета и деца на възраст под 1 месец Тъй като безопасността при употреба при преждевременно родени бебета и деца на възраст под един месец не е установена, употребата на цефазолин при тези пациенти не се препоръчва. Виж също точка 4.4.

Насоки за дозиране при деца

Интравенозни инжекции

Флакон от 1 g: Съдържанието на 1 флакон (1000 mg цефазолин) се разтваря в 4 ml съвместим разтворител (т.е концентрация приблизително 220 mg/ml). Съответният обем на разтвора, който ще се използва е посочен в Таблица 1 в допълнение към дозата в mg.

Интравенозното приложение на разтвори с лидокаин трябва стриктно да се избягват.

Таблица 1: Подходящи обеми за интравенозно и интрамускулно инжектиране при педиатрични пациенти

Телесно тегло	Количество	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Разделена доза на всеки 12 часа при дневна доза 25 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Разделена доза на всеки 8 часа при дневна доза 25 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 ml	0,38 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Разделена доза на всеки 6 часа при дневна доза 25 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 ml	0,28 ml	0,43 ml	0,57 ml	0,71 ml
Разделена доза на всеки 12 часа при дневна доза 50 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*
Разделена доза на всеки 8 часа при дневна доза 50 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,38 ml	0,75 ml	1,14 ml	1,51 ml	1,89 ml
Разделена доза на всеки 6 часа при дневна доза 50 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,75 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Разделена доза на всеки 8 часа при дневна доза 100 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Разделена доза на всеки 6 часа при дневна доза 100 mg/kg телесно тегло	Флакон от 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*

*При интрамускулно приложение, когато изчисленият обем за всяко индивидуално приложение надвишава 2 ml, за предпочитане е да се избере схема на дозиране, в която дозите са разделени в рамките на деня (3-4) или обемът, който трябва да се приложи да се раздели на две равни части и да се инжектира на две различни места.



За обеми по-ниски от 1 ml, използвайте спринцовка от 0,5 ml за по-добра точност при дозиране.

Интрамускулни инжекции

Съдържанието на 1 флакон (1000 mg цефазолин) се разтваря в 4 ml съвместим разтворител (т.е концентрация приблизително 220 mg/ml) и подходящият обем (както е посочено в таблица 1) се изтегля от готовия разтвор и се прилага чрез интрамускулна инжекция.

За приложение при деца на възраст под 30 месеца, цефазолин не трябва да се разтваря в разтвори с лидокаин (вж. точка 4.4).

Интравенозна инфузия

Дозировката може да се приложи като интравенозна инфузия, като се използва разтвореният и допълнително разреден разтвор (10 mg/ml), описан в точка 6.6.

Педиатрични пациенти с бъбречно увреждане

Деца с бъбречно увреждане (по подобие на възрастните) могат да се нуждаят от по-ниска доза, за да се избегне припокриване. Тази по-ниска доза може да се ръководи от определяне на нивата в кръвта. Ако това не е възможно, дозата може да бъде определена въз основа на креатининовия клирънс.

При деца с умерено увреждане (креатининов клирънс 40-20 ml/min) е достатъчна 25% от обичайната дневна доза, разделена на всеки 12 часа.

При деца с тежко увреждане (креатининов клирънс 20-5 ml/min) е достатъчна 10 % от обичайната дневна доза, прилагана на всеки 24 часа.

Тези насоки са валидни след иницираща начална доза. Виж също точка 4.4.

Пациенти в старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция не е необходимо адаптиране на дозировката.

Начин на приложение

Цефазолин АптаФарма 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор може да се прилага като дълбока интрамускулна инжекция, като бавна интравенозна инжекция или като интравенозна инфузия след разреждане.

Обемът и вида на използваният разтворител за реконституирането, се определя от начина на приложение.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6

Ако лидокаин се използва като разтворител, готовият разтвор никога не трябва да бъде прилагат интравенозно (вж. точка 4.3). Информацията от Кратката характеристика на лидокаин трябва да се вземе предвид.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията както и от клиничният и бактериологичен напредък.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

При пациенти с известна свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.



С анамнеза за тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към друг тип бета-лактамни антибактериални средства (пеницилин, монобактами и карбапенеми).

При интрамускулна инжекция на цефазолин, когато за разреждане се използва разтвор от лидокаин, противопоказанията за лидокаин трябва първо да бъдат отхвърлени (вж. точка 4.4). Виж информацията от кратката характеристика на лидокаин, по-специално противопоказанията:

- известна анамнеза за свръхчувствителност към лидокаин или други локални анестетици от амиден тип.
- сърдечен блок
- тежка сърдечна недостатъчност
- интравенозен път на приложение
- кърмачета на възраст под 30 месеца

Разтвор на цефазолин, съдържащ лидокаин, никога не трябва да се прилага интравенозно.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба **Предупреждения**

Свръхчувствителност

В случаи на известна свръхчувствителност към пеницилин или други бета-лактамни антибиотици, цефазолин трябва да се прилага внимателно, тъй като е възможна поява на кръстосана чувствителност (Вж. точка 4.3).

Както при всички бета-лактамни антибактериални средства са наблюдавани тежки и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. При тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефазолин трябва да се прекрати незабавно и да се предприемат адекватни спешни мерки.

Преди започване на лечението трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефазолин или други цефалоспорици, или към някой друг тип бета-лактамни средства. Необходимо е повишено внимание, ако цефазолин се прилага при пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към други бета-лактамни средства.

Цефазолин трябва да се прилага със специално внимание при пациенти с алергични реакции (като алергични ринити или бронхиална астма), тъй като при тях рискът от проява на сериозни реакции на свръхчувствителност е повишен.

Антибиотик-свързан мембранозен колит

При употреба на цефазолин се съобщава за поява на мембранозен колит свързан с антибактериални средства, който като състояние може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща форма. Тази диагноза следва да бъде взета в предвид при пациенти с диария по време или след приема на цефазолин (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с цефазолин и прилагането на подходяща терапия за *Clostridium difficile*. Лекарства, които подтискат перисталтиката са противопоказни.

Педиатрична популация

Недоносени новородени и кърмачета на възраст под един месец

Цефазолин не трябва да се прилага при новородени и кърмачета на възраст под 1 месец, тъй като до момента няма достатъчно данни за употребата му в тази възрастова популация.

Употреба на лидокаин:

В случай, че разтворът на лидокаин се използва като разтворител, разтворите на цефазолин трябва да се използват само за интрамускулно инжектиране. Преди употреба трябва да се имат предвид противопоказанията за лидокаин, предупреждения и друга подходяща информация, описана подробно в Кратката характеристика на продукта на лидокаин (Вж. точка 4.3).



Предпазни мерки

В случай на бъбречна недостатъчност със скорост на гломерулна филтрация под 55 ml/min, трябва да се има предвид натрупването на цефазолин. Следователно дозировката трябва да бъде съответно намалена или интервалът на дозиране трябва да бъде удължен.

При пациенти с бъбречно увреждане, употребата на цефазолин може да бъде свързана с проява на гърчове.

Продължително протромбиново време може да се появи при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане или неправилно хранене, както и при пациенти, получаващи продължителен курс на антимикробна терапия, и пациенти, стабилизирани преди това с антикоагулантна терапия. При тези пациенти продължителността на протромбиновото време трябва да се следи по време на лечение с цефазолин, тъй като много рядко могат все пак да се появят нарушения на кръвосъсирването (вж. точка 4.5 и 4.8). Следователно INR трябва да се следи редовно при пациенти със заболявания, които могат да причинят кръвоизливи (напр. стомашно-чревна язва), както и при пациенти с коагулационни дефекти (наследствени: хемофилия; придобити: парентерално хранене, недोхранване, при нарушена чернодробна и бъбречна функция или при тромбоцитопения; причинени от лекарства: напр. от хепарин и други перорални антикоагуланти). При необходимост витамин К може да бъде допълнително приложен (10 mg седмично).

Продължителното и многократно приложение може да доведе до свръхрастеж на резистентни организми. Ако по време на терапията се появи тежка инфекция, трябва да се вземат подходящи мерки.

Влияние върху лабораторни тестове

В редки случаи неензимните методи за измерване на глюкоза в урината и тестът на Coombs могат да дадат фалшиво положителни резултати при пациенти, приемащи цефазолин.

Този лекарствен продукт съдържа 50,6 mg натрий във един флакон (1,000 mg), които са еквивалентни на 2,53 % от препоръчаният от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти

Много рядко цефалоспорините могат да предизвикат нарушения в кръвосъсирването (вж. точка 4.4). При едновременно приложение на перорални антикоагуланти и високи дози хепарин, коагулационните параметри трябва да бъдат стриктно проследявани.

Витамин К1

Някои цефалоспорини като цефамандол, цефазолин и цефотетан могат да причинят смущения в метаболизма на К1, особено в случаи на дефицит на витамин К1. Това може да изисква добавка на витамин К1.

Пробенецид

Поради неговият инхибиторен ефект върху бъбречната диуреза, приложението на пробенецид предизвиква по-висока концентрация и по-дълго време на задържане на цефазолин в кръвта.

Нефротоксични средства

Неможе да се изключи, че нефротоксичността на антибиотици (напр. аминогликозиди, колистин, полимиксин В), йод-съдържащи контрастни средства, органоплатини, метотрексат използвани във високи дози, някои антивирусни лекарства (като цикловири, фоскарнет), пентамидин, циклоспорин, такролимус и диуретици (напр. фуросемид) се повишава. Когато се прилагат с цефазолин, бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Цефазолин достига ембриона/плода през плацентата. Изследванията върху животни не показват директен или индиректен ефект по отношение на репродуктивната токсичност. Няма достатъчно опит от употребата на цефазолин при хора. Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на цефазолин по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

Цефазолин преминава в кърмата в много ниски концентрации и поради това при терапевтични дози не се очакват ефекти върху кърмачето. Ако по време на кърменето се появи диария или кандидоза при кърмачето, майката трябва да прекъсне кърменето или лечението с цефазолин трябва да бъде прекратено.

Фертилитет

При проучвания върху животни не е имало ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цефазолин АптаФарма не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За класифициране на нежеланите събития е използвана следната терминология:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

MedDRA системно-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза (продължителна употреба)	Генитална кандидоза (монолиаза); вагинит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Повишаване или намаляване на концентрацията на глюкоза в кръвта (хипергликемия или хипогликемия). Левкопения, гранулоцитопения, неутропения, тромбоцитопения, левкоцитоза, гранулоцитоза, моноцитоза, лимфоцитопения, базофилия и еозинофилия са наблюдавани в	Нарушения на коагулацията (съсирването на кръвта) и като следствие нарушения и кръвоизлив. В риск от тези нежелани реакции са пациенти с дефицит на витамин К или други фактори на кръвосъсирването или пациенти на изкуствено хранене,	



			кръвната картина. Тези ефекти са редки и обратими.	неправилна диета, нарушена чернодробна и бъбречна функция, тромбоцитопения и пациенти с нарушения или заболявания, които причиняват кървене (напр. хемофилия, стомашна и дуоденална язва). Вижте също точка 4.4 и 4.5. Намален хемоглобин и/или хематокрит, анемия, агранулоцитоза, пластична анемия, панцитопения и хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система		Еритема, еритема мултиформе, екзантема, уртикария, обратима локална пропускливост на кръвоносните съдове, ставите или лигавиците (ангиоедем), медикаментозна треска и интестинална пневмония или пневмонит,	Токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл), синдром на Stevens-Johnson	Анафилактичен шок, оток на ларинкса със стесняване на дихателните пътища, повишен сърдечен ритъм, задух, ниско кръвно налягане, подут език, анален сърбеж, генитален сърбеж, оток на лицето.	
Нарушения на нервната система		Гърчове (при пациенти с бъбречна дисфункция, лекувани с неподходящи високи дози)	Замаяност, неразположение, умора. Кошмари, световъртеж, хиперактивност, нервност или безпокойство, безсъние, сънливост,		



			слабост, горещи вълни, нарушено зрение към цветове, объркване и епилептогенна активност.		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Плеврален излив, болка в гърдите, диспнея или респираторен дистрес, кашлица, ринит		
Стомашно-чревни нарушения		Липса на апетит, диария, гадене и повръщане. Тези симптоми обикновено са умерени и често изчезват по време или след лечението.		Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)	
Хепатобилиарни нарушения			Временно повишаване на серумните концентрации на AST, ALT, гама GT, билирубин и/или LDH и алкална фосфатаза, преходен хепатит, преходна холестатична жълтеница.		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефротоксичност, интерстициален нефрит, неопределена нефропатия, протеинурия, преходно повишаване на кръвната урея (BUN) обикновено при пациенти, лекувани едновременно с други потенциални нефротоксични лекарства.		



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в мястото на интрамускулна инжекция, понякога индурация	Интравенозното приложение може да причини тромбофлебит			За интрамускулната инжекция (ако разтворите лят съдържа лидокаин) Системни реакции към лидокаин
--	---	--	--	--	---

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране са главоболие, световършеж, парестезия, нарушения на централната нервна система като възбуда, миоклония и гърчове.

В случай на отравяне са посочени мерки за ускоряване на елиминирането. Специфичен антидот не съществува. Цефазолин може да бъде хемодиализиран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други бета-лактамни антибактериални средства, първо поколение цефалоспорины, АТС код: J01DB04

Цефазолин е бактерициден цефалоспоринов антибиотик от първо поколение за парентерално приложение.

Цефалоспорините инхибират синтеза на клетъчната стена (в етапа на растеж) чрез блокиране на пеницилин-свързващите протеини (ПСР) като транспептидазите.

PK/PD връзка

За цефалоспорините най-важният фармакокинетично-фармакодинамичен индекс, корелиращ с *in vivo* ефикасността, е процентът от интервала на дозиране, при който несвързаната концентрация остава над минималната инхибиторна концентрация (МИК) на цефазолин за отделните целеви видове.

Механизъм на резистентност

Резистентността към цефазолин може да се основава на следните механизми:



- Деактивиране от беталактамази: цефазолинът има висока стабилност срещу пеницилинази на грам-положителни бактерии, но само ниска стабилност срещу кодирани с плазмид бета-лактамази с разширен спектър или хромозомно кодирани бета-лактамази от тип AmpC.
- Намален афинитет на пеницилин-свързващи протеини (ПСП) към цефазолин: придобитата устойчивост на пневмококи и други стрептококи се причинява от модификации на ПСП поради мутации. Устойчивостта на устойчиви на метацилин (оксацилин) стафилококи се дължи на образуването на допълнителен ПСП с по-нисък афинитет към цефазолин.
- Недостатъчното проникване на цефазолин през външната клетъчна стена на грам-отрицателни бактерии може да доведе до недостатъчно инхибиране на ПСП.
- Цефазолин може да се транспортира извън клетката чрез ефлуксни помпи.

Съществува частична или кръстосана резистентност между други цефалоспорици и пеницилин.

Гранични стойности

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК) установени от Европейския Комитет за Изследване на Антимикробната чувствителност (EUCAST) (Версия 10.0, валидна от 2020-01-01)

Микроорганизъм	Чувствителен ($\leq$)	Резистентен ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Бележка ¹	Бележка ¹
<i>Streptococcus groups A,B,C и G</i>	Бележка ²	Бележка ²
Viridans group streptococci	0,5 mg/l	0,5 mg/l
PK/PD гранични стойности (които не са свързани с вида)	1 mg/l	2 mg/l

¹Чувствителността на стафилококи към цефалоспорици се определя от чувствителността на цефокситин, с изключение на цификсим, цефтазидим, цефтазидим-авибактам, цефтибутен и цефтолозан-тазобактам, които нямат гранични стойности и не трябва да се използват при стафилококови инфекции. Някои устойчиви на метицилин *S.aureus* са устойчиви на цефтаролин и цефтобиол.

²Чувствителността на стрептококи от групи A,B,C и G към цефалоспорици се заключава от чувствителността към бензилпеницилин.

Микробиологична чувствителност

Таблицата по-долу показва клинично-значими патогени, класифицирани като чувствителни или резистентни въз основа на in vitro и in vivo данни. Цефазолинът е ефективен срещу някои видове, но не и клинично, поради което тези видове са класифицирани тук като резистентни.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и затова е необходима местна информация за резистентността особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертен съвет, когато локалната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос ползата от лекарството при поне някои типове инфекции. Обикновено в случай на тежки инфекции или неуспех на терапията, трябва да се проведе микробиологична диагноза, включително идентифициране на микроорганизма и неговата чувствителност към цефазолин.

Видове, които обикновено са чувствителни
Аеробни грам-положителни <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-sensitive)
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни грам-положителни Group A,B,C и G streptococci, beta-haemolytic streptococci <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-sensitive) <i>Streptococcus pneumoniae</i>



<u>Аеробни грам-отрицателни</u> <i>Haemophilus influenzae</i>
<u>Естествено устойчиви видове</u>
<u>Аеробни грам-положителни</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant
<u>Аеробни грам-отрицателни</u> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Цефазолин се прилага парентерално. След приложение на 500 mg интрамускулна инжекция, максималните серумни нива, получени след приблизително един час са 20-40 µg/ml. След приложение на 1 g са получени максимални серумни нива от 37-63 µg/ml. В клинично проучване със здрави възрастни доброволци при продължителна интравенозна инфузия на цефазолин в доза от 3,5 mg/kg (приблизително 250 mg) за 1 час, последвана от доза от 1,5 mg/kg през следващите два часа (приблизително 100 mg), показва стабилни плазмени нива от приблизително 28 mg/ml на третия час. Средните плазмени концентрации, достигнати след интравенозно приложение на еднократна доза от 1 g са показани в следващата таблица.

Плазмена концентрация след 1 g интравенозно приложение (µg/ml)

5 мин	15 мин	30 мин	1 час	2 часа	4 часа
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Разпределение

При 70-86% цефазолин се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 11 l/1,73 m². Когато цефазолин се прилага на пациенти без обструкция на жлъчните пътища, от 90-120 минути след приложение, нивата на антибиотика обикновено са по-високи от нивата на антибиотика в серума. И обратното, там където съществува обструкция, концентрациите на антибиотик в жлъчката са много по-ниски от серумните нива. След прилагане на терапевтични дози при пациенти с възпалени менинги, в цереброспиналната течност са измерени различни концентрации на цефазолин от 0 до 0,4 µg/ml. Цефазолин може лесно да премине през възпалени синовиални мембрани и концентрацията на антибиотик, постигната в ставите да е подобна на серумните нива.

Биотрансформация

Цефазолин не се метаболизира.

Елиминиране

Серумният полуживот е около 1 час и 35 минути. Цефазолин се екскретира в микробиологично активна форма с урината. Приблизително 56-89% от интрамускулната доза от 500 mg се екскретира през първите шест часа, 80% до почти 100% се екскретира в рамките на 24 часа. След приложение на 500 mg и 1 g, максималната концентрация на цефазолин в урината достига до 4000 микрограма/ml, съответно. Цефазолин основно се отстранява от серума чрез гломерулна филтрация, бъбречният клирънс е 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Предклинични данни за безопасност



Острата токсичност на цефазолин е ниска.

Многократно приложение на цефазолин при кучета и плъхове в продължение на 1-6 месеца чрез различни начини на приложение, не показва значим ефект върху хематологичните и биохимични параметри. Бъбречна токсичност е наблюдавана при зайци след многократни дози, но не и при кучета и плъхове. Цефазолин не показва тератогенна или ембриотоксична активност. Няма налични изследвания за мутагенност и карциногенност на цефазолин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За несъвместимости вижте също точка 4.5

6.3 Срок на годност

2 години

Реконституираният/разреденият разтвор трябва да се приложи незабавно след неговото приготвяне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да предпазите от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml флакони от безцветно стъкло тип III, затворени с бромобутилова гумена запушалка и запечатани с алуминиеви отчупващи се капачета, в картонена кутия.

Видове опаковки: 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора

За всеки път на приложение, вижте таблицата за допълнителни обеми и концентрации на разтвора, които могат да бъдат полезни когато се изискват фракционни дози.

Интрамускулна инжекция

Цефазолин АлтаФарма 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:

Разтворете Цефазолин АлтаФарма 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор в един от следните съвместими разтворители, съгласно таблицата за разтваряне, която следва:

- Вода за инжекции
- 100 mg/ml (10 %) разтвор на глюкоза
- 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид



- 5 mg/ml (0,5 %) разтвор на лидокаин HCl

Разклатете добре докато съдържанието на флакона се разтвори напълно и инжектирайте с дълбока интрамускулна инжекция.

Таблица за разтваряне при интрамускулна инжекция

Съдържание на флакона	Количество разтворител, което да се добави	Приблизителна концентрация
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Употреба при педиатричната популация

За количеството разредител, което трябва да се добави при педиатрична популация, вижте раздел 4.2 – Насоки за дозиране при деца. Употреба на лидокаин.

В случай, че като разтворител се използва разтвор от лидокаин, готовият разтвор на цефазолин трябва да се използва само за интрамускулно инжектиране. Преди употреба трябва да се имат предвид противопоказанията за лидокаин, предупреждения и друга подходяща информация, описана подробно в Кратката характеристика на продукта лидокаин.

Разтворът на лидокаин никога не трябва да се прилага интравенозно.

Интрамускулна инжекция с лидокаин като разтворител е показана за деца над 30 месеца.

Интравенозна инжекция

Разтворете Цефазолин АптаФарма 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор с един от следните съвместими разтворители, съгласно таблицата за разтваряне, която следва:

- Вода за инжекции
- 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза
- 100 mg/ml (10 %) разтвор на глюкоза

Таблица за разтваряне при интравенозна инжекция

Съдържание на флакона	Минимално количество разтворител, което да се добави	Приблизителна концентрация
1g	4 ml	220 mg/ml

Цефазолин АптаФарма трябва да се инжектира бавно в продължение на три до пет минути. В никакъв случай разтворът не трябва да се инжектира за по-малко от три минути. Това трябва да бъде направено директно във вената или в тръбата, през която пациента получава интравенозния разтвор.

Единични дози надвишаващи 1g да се инжектират бавно в продължение на 30 до 60 минути.

Насоки за дозиране при деца

Флакон от 1g: Съдържанието на 1 флакон (1000 mg цефазолин) се разтваря в 4 ml съвместим разтворител (т.е концентрация приблизително 220 mg/ml). Подходящият обем от този разтвор да се използва както е посочено в таблица 1 като допълнение на дозата в mg.

За определяне на количеството разредител, което трябва да се дава при педиатрична популация, вижте точка 4.2 – Насоки за дозиране при деца. За обеми по-ниски от 1 ml, използвайте спринцовка от 0,5 ml за по-добра точност при дозиране.

Интравенозна инфузия

Цефазолин АптаФарма 1g прах за инжекционен или инфузионен разтвор първо трябва да се разтвори с един от разтворителите, описани като съвместими за интравенозна инжекция. Трябва да се направи допълнително разреждане с един от следните съвместими разтворители, съгласно таблицата за разреждане, която следва:

- 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид



- 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза
- Рингер разтвор
- Рингер лактат разтвор
- Вода за инжекции

Таблица за разреждане за интравенозна инфузия

Съдържание на флакона	Разтваряне	Разреждане	Приблизителна концентрация
	Минимално количество разтворител, което да се добави	Количество разтворител, което да се добави	
1 g	4 ml	50 ml-100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml

Готовият разтвор на Цефазолин АптаФарма, за приготвянето на който е използван разтвор от лидокаин, никога не трябва да се прилага интравенозно.

Както за всички парентерални лекарствени продукти, проверете визуално готовият разтвор преди приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори, практически свободни от частици.

За еднократна употреба. Изхвърлете неизползваното количество.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000, Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20210210

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

Дата на първо разрешаване: 22.07.2021

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06.10.2021

