

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золибиотик 1000 mg прах за инжекционен разтвор
Zolibiotic 1000 mg powder for solution for injection

Золибиотик 2000 mg прах за инжекционен разтвор
Zolibiotic 2000 mg powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2022/211/12
Разрешение №	BG/177/17-59542-3
Одобрение №	13-07-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Золибиотик 1000 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон Золибиотик от 1000 mg, съдържа 1000 mg цефазолин под формата на цефазолин натрий (cefazolin sodium).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа 2,21 mmol натрий (50,84 mg).

Золибиотик 2000 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон Золибиотик от 2000 mg, съдържа 2000mg цефазолин под формата на цефазолин натрий (cefazolin sodium).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа 4,4 mmol натрий (101,6 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Золибиотик е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към действието му бактерии при възрастни и деца на възраст над 1 месец (вж. точка 4.2 и 4.4):

- инфекции на респираторния тракт: хроничен бронхит, пневмония;
- инфекции на уринарния тракт (остър пиелонефрит);
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- ендокардит;
- периперативна профилактика- периперативното приложение на цефазолин може да намали честотата на постоперативни инфекции при пациенти подложени на септични, или потенциално септични хирургични процедури;
- лечение на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Ако е възможно трябва да бъде тествана чувствителността на причиняващия организъм към лечението, въпреки, че терапията може да започне преди да са налични резултати.

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



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от чувствителността на патогените и тежестта на заболяването

Възрастни

Обичайната доза за възрастни е както следва:

Вид на инфекцията	Дозировка	Честота на приложението	Дневна доза
Леки по степен инфекции, причинени от чувствителни Грам-положителни микроорганизми	500 mg 1 g	На всеки 8 часа На всеки 12 часа	1,5 g 2 g
Неусложнени инфекции на уринарния тракт	1 g	На всеки 12 часа	2 g
Умерени до тежки инфекции (причинени от Грам-отрицателни микроорганизми)	1 g	На всеки 6 до 8 часа	3 g – 4 g
Животозастрашаващи инфекции	1 g до 1,5 g	На всеки 6 часа	4 g – 6 g

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

При пациенти с увредена бъбречна функция, схемата на прилагане е както следва:

Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Серумен креатинин (mg/100 ml)	Дневна доза	Интервал на дозиране
≥ 55	≤ 1,5	Обичайна доза	непроменен
35-54	1,6-3,0	Обичайна доза	Най-малко на 8 часови интервали
11-34	3,1-4,5	Половината от обичайната доза	12 часови интервали
≤ 10	≥ 4,6	Половината от обичайната доза	На 18-24 часови интервали

При пациенти, подложени на хемодиализа, схемата на прилагане зависи от условията на диализата.

За периоперативна употреба за предотвратяване на инфекции, дозата зависи от типа и продължителността на операцията.

Препоръчителни дози:

Началната доза е от 1 g до 2 g, приложена интравенозно или интрамускулно 30 минути до 1 час преди началото на операцията. За дълги оперативни интервенции (над 2 часа) се прилага друга доза от 500 mg до 1 g интравенозно или интрамускулно по време на операцията.

Дозировката и продължителността на прилагане зависят от типа и продължителността на операцията.

Постоперативно се прилагат 500 mg до 1 g интравенозно или интрамускулно на интервали от 6 часа до 8 часа в рамките на 24 часа.

Ако потенциалните инфекции са опасни за здравето на пациента (напр. след операцията на ставите или тежка ортопедична операция като смяна на ставите) се препоръчва следоперативно лечение на



продължи за 24 до 48 часа.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране (промяна) на дозата при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация (на възраст над 1 месец)

При леки до умерени инфекции се препоръчва обща дневна доза от 25 mg/kg телесно тегло до 50 mg/kg телесно тегло, приложени като три или четири равно разделени дози.

При тежки инфекции, може да се прилага, обща дневна доза до 100 mg/kg т. т., приложени като три или четири равно разделени дози.

Указания за дозиране при кърмачета, деца (ориентировъчни дози)

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

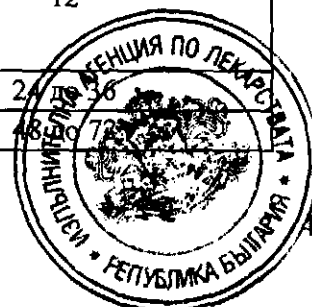
Тегло kg	50 mg/kg дневно, в 3 дози		50 mg/kg дневно, в 4 дози	
	единична доза в mg (на 8 часа)	Необходим обем за разреждане в ml – до 225 mg/ml	единична доза в mg (на 6 часа)	Необходим обем за разреждане в ml – до 225 mg/ml
4,5 kg	75 mg	0,35 ml	55 mg	0,25 ml
9,0 kg	150 mg	0,7 ml	110 mg	0,5 ml
13,5 kg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

Новородени:

Не е установена безопасна употреба при новородени (виж т.4.4). **Не се препоръчва употребата на цефазолин при педиатрични пациенти на възраст под 1 месец.**

Деца с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Дозировка цефазолин (mg/kg)	Интервал между дозите (в часове)
> 50	7 (до 500 mg/доза)	6 до 8
25-50	7	12
10-25	7	
< 10	7	



Дозировката при деца, подложени на хемодиализа е 7 mg/kg тегло в началото на лечението. Тъй като серумните нива на цефазолин спадат с 35% до 65 % по време на диализа, се прилага доза от 3 до 4 mg/kg тегло между диализните сесии (диализен интервал – 72 часа).

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от хода на заболяването. В съответствие с общите принципи на антибиотичната терапия, лечението с цефазолин трябва да продължи най-малко 2 до 3 дни след липса на температура или има доказателство за отпадане на причинителя.

Начин на приложение

Готовият разтвор, приготвен както е посочено се прилага дълбоко интрамускулно или интравенозно. Виж също така т.6.6.

Интрамускулно приложение:

За интрамускулно приложение продуктът трябва да се разрежда в 0,5 % разтвор на лидокаин. Необходимата доза (макс. 1 g) трябва да бъде инжектирана в голям мускул. Интрамускулното приложение трябва да се използва само при неусложнени инфекции. Разтворете с 0,5 % разтвор на лидокаин съобразно информацията в таблицата:

Обем на флакона	Количество на разредител
500 mg	2 ml
1 g	4 ml

Интравенозно приложение

Разтвори за интравенозна инжекция или инфузия се приготвят чрез разтваряне на сухата субстанция с вода за инжекции или 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Използва се най-малко 4 ml от разтворителя за всеки грам сухо вещество.

За приготвяне на разтвори за интравенозна инфузия, банка за инфузия се пълни с 50 – 100 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид, оставя се сухата субстанция да се разтвори напълно и се започва бавна инфузия.

Интермитентна интравенозна инфузия:

По-високи дневни дози (4 g – 6 g в 2-3 единични дози) се прилагат чрез интравенозна инфузия (над 20-30 минути).

Директна интравенозна инжекция

Доза от 1000 mg цефазолин може да бъде приложена с бавна интравенозна инжекция (3-5 минути) директно във вената, или чрез система.

Разтвори на Цефазолин в лидокаин не трябва да се прилагат интравенозно.

Указания за разтваряне на лекарствения продукт преди приложението му – виж т.6.6.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспорини или към някои от помощните вещества, изброени в т.6.1.

Предишна тежка реакция на свръхчувствителност към пеницилин или към който и да е тип бета-лактамни антибиотици.



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

- Да се прилага с внимание при пациенти, с алергична диатеза, с бронхиална астма или сenna хрема. Преди прилагане на цефазолин трябва да се изследват предишни реакции на свръхчувствителност към други бета-лактами (пеницилини или цефалоспорици).
- При пациенти, за които са докладвани реакции на свръхчувствителност, употребата на лекарствения продукт трябва да бъде спряна и да се назначи подходящо симптоматично лечение. Трябва да се имат предвид кръстосани алергични реакции с други цефалоспорици и понякога кръстосани алергии с пеницилини. При известна свръхчувствителност към пеницилини трябва да се има предвид кръстосана алергия към други бета-лактамени антибиотици като цефалоспорици.
- При пациенти са докладвани тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия към бета-лактамени антибиотици (вижте точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към бета-лактами. При пациенти с увредена бъбречна функция при скорост на гломерулна филтрация под 55 ml / min, може да се очаква натрупване на цефазолин, затова е необходимо адаптиране на дозата или удължаване на интервала между отделните приложения (вижте точка 4.2). Въпреки, че цефазолин рядко причинява увреждане на бъбречната функция, препоръчително е да се изследва бъбречната функция, особено при тежко болни пациенти, които получават максимални количества и при пациенти, които получават други нефротоксични лекарства, прилагани едновременно като аминогликозиди или мощни диуретици (напр. фуросемид).
- По изключение коагулацията на кръвта може да бъде нарушена по време на лечението с цефазолин. Пациентите в риск са тези с рискови фактори, причиняващи дефицит на витамин К или засягащи други механизми на съсирването (парентерално хранене, хранителни дефицити, намалена чернодробна и бъбречна функция, тромбоцитопения). Съсирването може също да бъде нарушено в присъствието на свързани заболявания (напр. хемофилия, язва на стомаха и дванадесетопръстника), причиняващи или влошаващи кръвоизливи. Следователно при пациенти с тези заболявания трябва да се правят бързи тестове. Ако показателите на теста са намалени, количеството на витамин К (10 mg / седмично) трябва да бъде коригирано.
- *Псевдомембранозен колит свързан с употреба на антибиотици*
Съобщавани са случаи на колит свързан с употреба на антибиотици при употребата на почти всички антибиотици. Тежестта му може да варира от лека до животозастрашаваща (вж. точка 4.8). При тежка, продължителна диария трябва да се има предид, че може да е свързана с предизвикан от антибиотици псевдомембранозен колит. Тъй като това състояние може да бъде животозастрашаващо, трябва незабавно да се преустанови употребата на цефазолин и да се започне подходящо лечение. Антиперисталтиците са противопоказани. Продължителната употреба на цефазолин може да провокира свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Следователно пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за потенциални суперинфекции. При проява на такива трябва да се вземат подходящи мерки.
- *Дългосрочна терапия или терапия с висока доза*
 - Препоръчва се редовна проверка на функциите на органите, включително бъбречна, чернодробна и хемопоезична функция по време на дългосрочно или лечение с високи дози. Съобщава се и за повишени чернодробни ензими и промени в кръвните клетки (вж. точка 4.8).
 - При пациенти с хипертония и при сърдечна недостатъчност трябва да се има предвид съдържанието на натрий в инжекционните разтвори (48 mg на 1 g цефазолин).
- Педиатрична популация

Цефазолин не трябва да се прилага на недоносени и новородени деца на възраст до 1 месец, тъй като няма налични данни и не е установена безопасността на употребата.



Инtrateкално приложение

Не се прилага инtrateкално. Съобщават се тежки интоксикации на централната нервна система (включително конвулсии) след инtrateкално приложение на цефазолин.

Всеки флакон с цефазолин от 1 g съдържа приблизително 50,84 mg натрий.

Всеки флакон с цефазолин от 2 g съдържа приблизително 101,6 mg натрий

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение е противопоказано

Антибиотици

Цефазолин не трябва да се използва заедно с антибиотици, които имат бактериостатичен начин на действие (напр. тетрациклини, сулфонамиди, еритромицин, хлорамфеникол), тъй като при *in vitro* тестове са наблюдавани антагонистични ефекти.

Едновременно приложение е противопоказано

Пробенецид

При едновременно приложение на цефазолин се намалява бъбречният клирънс.

Предупреждения

Витамин K1

Някои цефалоспорици като цефамандол, цефазолин и цефотетан могат да причинят смущения в метаболизма на витамин K1, особено в случаите на дефицит на витамин K1. Това може да изисква добавяне на витамин K1.

Антикоагуланти

Цефалоспорици много рядко могат да доведат до нарушения в съсирването на кръвта (вж. точка 4.4). Ако се използват едновременно перорални антикоагуланти или високи дози хепарин, параметрите на съсирване трябва да бъдат наблюдавани.

Нефротоксични агенти

Не може да бъде изключено увеличаване на нефротоксичните ефекти на антибиотиците (напр. аминогликозиди, колистин, полимиксин В) и диуретици (напр. фуросемид). Стойностите трябва да се наблюдават внимателно, когато тези лекарствени продукти се прилага едновременно с цефазолин.

Лабораторни изследвания

Тестовите за качествено доказване на глюкоза в урината, с използване на Benedict's, Fehling's разтвори или таблетки меден сулфат, могат да дадат фалшиво-положителни резултати. Това не се случва при използване на ензимно-базирани методи.

Може да се наблюдава позитивиране на директния и индиректния тест на Coombs, включително и при новородени, когато на майката са прилагани цефалоспорици преди раждането.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Безопасността на цефазолин при време на бременност при хора не е установена, поради което приложението на продукта по време на бременност, особено през първия триместър, трябва да става след внимателна оценка на съотношението полза-риск. Известно е, че цефазолин преминава през плацентата.

Кърмене:

В кърмата са установени много ниски концентрации на цефазолин. Цефазолин може да причини сенсibilизация и промяна в чревната флора, както и гъбични инфекции при кърмещи, поради което се препоръчва кърменето да бъде преустановено.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, някои нежелани реакции (например алергични реакции, замаяност) могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини. (виж точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

НЛР са посочени по-долу съгласно MedDRA база данни на системно-органните класове и честота. Честотите се определят като: Много чести ($>1/10$); чести ($>1/100$ $<1/10$); нечести ($>1/1000$ $<1/100$); редки ($>1/10\,000$ $<1/1000$); много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

Термин от системно-органната класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Ринит		Продължителната или многократна употреба може да доведе до суперинфекция или колонизация с устойчиви бактерии или дрожди (орална млечница, монолиаза вагиналис)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, еозинофилия, агранулоцитоза, хемолитична анемия, гранулоцитоза, левкоцитоза, моноцитоза, лимфоцитопения, базофилия	Нарушения на кръвосъсирването, кръвене *		
Нарушения на имунната система	Алергични кожни реакции като еритем, уртикария и сърбеж	Тежки реакции на свръхчувствителност като ангионевротичен оток и медикаментозна треска		Застрашаващ живота анафилактичен шок **	
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипергликемия, хипогликемия		
Нарушения на нервната система			замаяност		Конвулсии [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Плеврален излив, диспнея или дихателен дистрес, кашлица		
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, повръщане, загуба на апетит				Псевдомембранозен колит *
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Еритема мултиформе, ангиоедем	Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson		



Хепатобилиарни нарушения		Леко, преходно повишаване на ASAT, ALAT и алкални фосфатаза	Временно повишаване на гама GT, билирубин и / или LDH	Обратим хепатит и холестатична жълтеница	
Нарушения на бъбреците и уриналния тракт			Интерстициален нефрит и други заболявания на бъбреците *		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Флебити, тромбофлебити	Неразположение, умора, болка в гърдите		

* Рискови пациенти за тези реакции са тези с липса на витамин К или други фактори, водещи до нарушения на кръвосъсирването, и пациенти със заболявания, които предизвикват или засилват кръвенето.

** което може да наложи незабавно интензивно лечение.

§ Особено в случай на предозиране или непроменено дозиране при бъбречна недостатъчност.

+ В случай на тежка и постоянна диария по време или след лечението с цефазолин трябва да се потърси лекар, тъй като това може да е симптом на сериозно заболяване (псевдомембранозен колит), което трябва да се лекува незабавно (напр. с перорален ванкомицин 250 mg, приложен 4 пъти дневно). Пациентите трябва да се въздържат от самолечение с лекарства потискащи перисталтиката.

§ Най-вече при пациенти с тежки заболявания на комбинирана лекарствена терапия.

В случай на тежка и персистираща диария по време на или след лечението с цефазолин трябва да се потърси консултация със специалист, тъй като това може да е симптом на сериозно заболяване (псевдомембранозен колит), което трябва да се лекува незабавно. Приложението на средства потискащи чревната перисталтика е противопоказано. (вж. точка 4.4). Продължителната употреба на цефалоспорин може да доведе до прекомерен растеж на устойчиви на действието на цефазолин бактерии като *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococci* или *Candida*.

Проучвания

Преходно увеличение на SGOT, SGPT, урея в кръвта и алкална фосфатаза без клинични данни за бъбречно или чернодробно увреждане. Данните при животни показват, че съществува потенциална нефротоксичност на цефазолин. Въпреки че не е наблюдавана при хора, тя трябва да се вземе под внимание, особено при пациенти, получаващи високи дози, прилагани за по-дълги периоди от време. Рядко са съобщавани случаи за развитие на интерстициален нефрит и неопределени нефропатии. Повечето от тези съобщения са за пациенти с тежки заболявания на комбинирана лекарствена терапия. Ролята на цефазолин в развитието на интерстициален нефрит и други нефропатии не е установена.

Има редки случаи на докладване на: намален хемоглобин и / или хематокрит, анемия, апластична анемия, панцитопения и хемолитична анемия.

По време на лечението с някои цефалоспорини са съобщавани също:

Кошмари, световъртеж, хиперактивност, нервност или тревожност, безсъние, сънливост, слабост, горещи вълни, нарушено цветно зрение, объркване и епилептогенна активност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството 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



4.9. Предозиране

Симптоми:

Симптомите могат да включват болка, флебит и възпаление на мястото на инжектиране. При пациенти, на които се прилагат високи дози, могат да се наблюдават световъртеж, парестезии и главоболие. При пациенти с увредена бъбречна функция е възможна появата на гърчове. Отклонението на лабораторните показатели може да включва повишение на креатинина, BUN, чернодробните ензими и билирубина, положителен тест на Coombs, тромбоцитоза и тромбоцитопения, еозинофилия, левкопения, както и удължаване на протромбиновото време.

Лечение:

В случай на поява на гърчове, приложението на лекарственият продукт трябва да се спре незабавно. Възможно е да се приложи подходящо и клинично показано антиконвулсивно лечение. Жизнените функции и параметрите трябва да се наблюдават внимателно. В случай на тежко предозиране, особено при пациенти с бъбречно увреждане, комбинация от хемодиализа и хемоперфузия може да е ефективна, въпреки че няма данни за такива случаи. Перитонеалната диализа не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други бета-лактамни антибиотици, първа генерация цефалоспорици.
АТС код: J01DB04

Режим на действие:

Бактерицидната активност на цефазолин се дължи на инхибирането на синтеза на бактериална клетъчна стена (по време на периода на растеж), причинено от инхибиране на пеницилин-свързващи протеини (РВР) като транспептидази.

Фармакокинетика и фармакодинамика:

Степента на бактерицидната активност зависи от периода от време, когато нивото на серума надвишава минималната инхибиторна концентрация (MIC) на патогена.

Механизми на устойчивост:

Резистентността към цефазолин може да бъде причинена от следните механизми:

- инактивиране от β -лактамази. Цефазолин проявява широка стабилност срещу пеницилинази на грам-положителни бактерии, но малка стабилност срещу множество плазмидни кодирани β -лактамази, напр. β -лактамази с разширен спектър (ESBL) или чрез хромозомно кодирани β -лактамази от типа AmpC.
- намален афинитет на РВРs срещу цефазолин. Придобитата резистентност на пневмококи и други стрептококи се причинява от модификации на вече съществуващи РВР като следствие от процес на мутация. За разлика от това относно метицилин- (оксацилин-) резистентния стафилокок, създаването на допълнителен РВР с намален афинитет срещу цефазолин е отговорен за резистентността.
- неадекватно проникване на цефазолин през външната клетъчна мембрана на грам-отрицателни бактерии, така че инхибирането на РВРs е недостатъчно.
- наличието на транспортен механизъм (ефлуксни помпи), способен активно да изхвърля цефазолин извън клетката.

Частична или пълна кръстосана резистентност на цефазолин се проявява с други пеницилици и



цефалоспорины.

Критични граници

Общата серия от разреждания се използва за тестване на цефазолин. Следните минимални инхибиторни концентрации са определени за чувствителни и устойчиви микроби:

EUCAST (Европейски комитет за изпитване на антимикробна чувствителност) критични граници (2011-01-05, версия 1.3):

Патоген	Податливост/активност г	Резистентност
<i>Enterobacterales</i> (само при инфекции на уринарния тракт) ¹	≤ 0,001 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	-- ²	-- ²
<i>Streptococcus groups A, B, C, G</i>	-- ³	-- ³
<i>Streptococci</i> „Viridans“-group	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Non species-related break points* (Изключение: <i>Staphylococcus spp.</i> 2)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ Изключително за *E. coli* и *Klebsiella spp.* (с изключение на *K. aerogenes*)

² Чувствителността на *Staphylococcus spp.* към цефазолин се извежда от чувствителността на Охацилин, респ. цефокситин. Устойчивите на метицилин (оксацилин / цефокситин) стафилококи са оценени като устойчиви на цефалоспорины, независимо от резултата от теста за чувствителност.

³ Бета-лактамата чувствителност на бета-хемолитичните стрептококови групи А, В, С и G се определя от чувствителността към пеницилин.

* въз основа на фармакокинетични данни

Чувствителност:

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателна местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентност е такова, че полезността на агента при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Често възприемчиви видове
Gram-positive aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) °
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> °



Gram-negative aerobes
<i>Citrobacter koseri</i>
Видове, за които придобитата резистентност може да представлява проблем
Gram-positive aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (penicillin-intermediate)
Gram-negative aerobes
<i>Escherichia coli</i> ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> ^{+%}
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
Inherently resistant species
Gram-positive aerobes
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (penicillin-resistant)
Gram-negative aerobes
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter spp.</i>



<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobes
<i>Bacteroides fragilis</i>
Others
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Литературни данни, справочници и терапевтични насоки подкрепят податливостта.

+ В поне един регион степента на резистентност е > 50%.

° Няма налични текущи данни; в проучвания (над 5 години) процентът на резистентност е > 50%.

³ В района на общността процентът на резистентност <10%.

% Щамове, произвеждащи ESBL, са винаги устойчиви

Друга информация:

Резистентните към пеницилин *Streptococcus pneumoniae* са кръстосано устойчиви на цефалоспорици като цефазолин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Цефазолин се прилага парентерално. Максимални серумни нива след i.m. инжекцията се достига след 30 до 75 минути.

Серумна концентрация ($\mu\text{g} / \text{ml}$) след интрамускулно приложение

Доза	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	



Серумна концентрация ($\mu\text{g} / \text{ml}$) след интравенозно приложение на 1 g

5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Около 65 - 92% от цефазолин се свързва с плазмените протеини. Цефазолин прониква много добре в тъканите, включително скелетната мускулатура, миокардната тъкан, костната тъкан, тъканите на жлъчката и жлъчния мехур, ендометриума и вагиналната тъкан. Цефазолин преминава плацентарната бариера и също се екскретира в кърмата. Дифузията в ликвор цереброспиналис и водна течност не е достатъчна.

Цефазолин не се метаболизира. По-голямата част от приложената доза се подлага на гломерулна филтрация и се елиминира с урината в микробиологично активна форма. По-малка част се екскретира с жлъчката. Плазменият полуживот на елиминиране е около 2 часа; при пациенти с бъбречно увреждане това време може да се удължи.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Повторното приложение на цефазолин при кучета и плъхове с различни начини на инжектиране в продължение на 1 до 6 месеца не показва значителни ефекти върху биохимичните и хематологичните параметри. В някои проучвания са открити признаци на невротоксичност.

След интрамускулно инжектиране цефазолинът се понася зле на мястото на инжектиране.

Проучванията върху репродуктивността не са показали тератогенна активност и влияние върху общите репродуктивни функции. Не са извършвани проучвания за мутагенност и карценогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

6.2. Несъвместимости

Цефазолин е несъвместим с амикацинов сулфат, амобарбитал натрий, аскорбинова киселина, блеомицинов сулфат, калциев глюкохептонат, калциев глюконат, циметидинов хидрохлорид, колистин метан сулфонат натрий, еритромицинов глюкохептонат, канамицин сулфат, окситетрациклин хидрохлорид, пентобарбитал натрий, полимиксин В сулфат, тетрациклин хидрохлорид.

6.3. Срок на годност

Срок на годност: двадесет и четири (24) месеца.

Срок на годност след разтваряне:

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разтваряне. В противен случай, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 9 часа при температура под 25°C или 12 часа при температура от 2°C - 8°C, освен ако разтварянето направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

На флакона:

Условия на съхранение: Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах за инжекционен разтвор, поставен в безцветен стъклен флакон тип II, затворен със бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Всяка кутия съдържа 1 флакон или 10 флакона.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.5. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтвор за интравенозно приложение (директна интравенозна инжекция) се приготвя чрез разтваряне на съдържанието на флакона във вода за инжекции или 0,9% разтвор на натриев хлорид. За разтваряне на всеки грам цефазолин се използва поне 4 ml от разтворителя.

При интрамускулно приложение, необходимата доза трябва да бъде инжектирана в голям мускул.

При интрамускулно приложение съдържанието на флакона трябва да се разтвори в 0,5% разтвор на лидокаин. Цефазолин 1000 mg се разтваря в 4 ml от разтворителя.

Разтварянето и приложението на съдържанието на флакона трябва да се направи при асептични условия. Преди приложение, разтворът трябва визуално да се провери за видими частици и промяна на цвета. Използвайте само прясно приготвени, бистри и безцветни разтвори. Изтеглете само една доза. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ТЕНАМИД ЮРЪП ЕООД

ул. "Чарлз Дарвин" № 3, гр. София 1113

България

тел.: +359 2 9631328

факс: +359 2 8665107

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

1000 mg Регистрационен №

2000 mg Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/22

