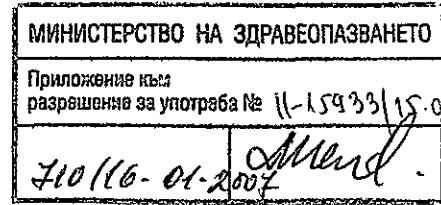


Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарството

Cefazolin-MIP 2000 mg
Цефазолин-MIP 2000 mg



2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: cefazolin sodium

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

За помощни вещества виж 6.1

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Инфекции, предизвикани от чувствителни на cefazolin 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)
- Както и периперативна профилактика в случай на повишен риск от инфекция.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозиране

Деца и юноши над 14 годишна възраст:

Най-общо деца и юноши над 14 годишна възраст, страдащи от инфекции с gram-positive патогени, получават дневна доза от 1,5 - 2 g cefazolin, разделена на 2-3 единични дози. За инфекции с gram-negative патогени дневната доза трябва да бъде 3-4 g cefazolin. Възможно е повишаването на дневната доза до 6 g cefazolin. При сериозни, животозастрашаващи инфекции може да се наложи доза до 12 g cefazolin дневно.

Специални дозови препоръки:



Неусложнени инфекции на уринарния тракт:
1 g cefazolin всеки 12 часа.

Периоперативна профилактика:

1–2 g cefazolin 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 cefazolin. Препоръчва се продължаване на приложението на cefazolin 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 cefazolin 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

Cefazolin 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 cefazolin може да се инжектира бавно за 3 до 5 минути, разделена на 2-3 единични дози, съдържащи по 1 g. Прахта 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 cefazolin 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. Прахта 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

Cefazolin-MIP 2000 mg не трябва да се използва в случай на свръхчувствителност към cefazolin или други цефалоспорици поради риск от анафилактичен шок.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Cefazolin-MIP 2000 mg 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 cefazolin. Поради това дозата трябва да бъде дозирана съответно (виж 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 Cefazolin-MIP 2000 mg трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходяща терапия (напр. vancomycin перорално, 4 x 250 mg/дневно). Лекарства, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани.

По време на лечение с cefazolin 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, тромбцитопения, 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. Заместваща терапия 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 задължително.



При настъпване на суперинфекция по време на лечението трябва да се предприемат подходящи мерки.

Поради липса на достатъчен опит Cefazolin-MIP 2000 mg не трябва да се прилага при новородени до 1 месечна възраст.

Съдържимото във флакона съдържа 4,2 mmol (96 mg) натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти

Cefazolin 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 heparin, орални антикоагуланти) (виж също 4.4).

Probenecid

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

Аминогликозиди/диуретици

Не е изключено cefazolin да усилва нефротоксичния ефект на аминогликозидите и бързо действащите диуретици (напр. furosemid). Поради това бъбречната функция трябва да се контролира при едновременна терапия с такива лекарства.

Въздействие върху лабораторните параметри

При лечение с Cefazolin-MIP 2000 mg, 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 определянето на глюкоза в урината трябва да се провежда с ензимни методи по време на лечение с cefazolin.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни относно прилагането на cefazolin при бременни жени.

Исследванията при животни не показват наличие на директен или индиректен ефект върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (виж 5.3). Приложението по време на бременност трябва да се обсъжда с внимание.

Малки количества cefazolin 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 Cefazolin-MIP 2000 mg.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cefazolin-MIP 2000 mg 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

Инфекции и инфестации

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Следните промени се наблюдават рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) в кръвната картина: тромбоцитопения, неутропения, левкопения или еозинофилия. Тези симптоми са реверзибилни.

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

По време на лечение с cefazolin рядко може да настъпят нарушения в кръвната коагулация ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) 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 абдоминални болки, са чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) и обикновено са от лека степен, намаляват по време на терапията и изчезват след приключването ѝ. В случай на тежка персистираща диария трябва да се обсъди наличието на псевдомембранозен ентероколит, който изисква прекратяване на терапията и незабавно започване на подходящо лечение (виж също 4.4).

Хепато-билиарни нарушения

Незначително, временно покачване на SGOT, SGPT и AP може да бъде установено рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$), и много рядко ($< 0,01\%$), реверзибилен хепатит и холестатичен иктер.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) се наблюдават алергични кожни реакции като екзантем, уртикария и сърбежи. Сериозни реакции на свръхчувствителност, като ангионевротичен едем, може да се наблюдават рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Синдромът на Stevens-Johnson не се наблюдава.

Нарушения на бъбреците и тикочните пътища

Много рядко ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) 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 ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Много рядко ($< 0,01\%$) може да настъпи животозастрашаващ анафилактичен шок. Рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$), след интравенозно приложение, може да настъпят флебит или тромбофлебит.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

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



Неотложно лечение

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

5. Фармакологични данни**5.1 Фармакодинамични данни**

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

Cefazolin е бактерициден цефалоспоринов антибиотик от първа генерация за парентерално приложение. Той е ефикасен срещу широк спектър gram-positive и gram-negative патогени. Възможен механизъм за резистентност са променените пеницилин-свързващи протеини, и по-специално β лактамазите.

Вторична резистентност се появява *in vitro* при gram-positive патогени чрез множественото стъпково моделиране, а при gram-negative патогени в няколко стъпки. Паралелна резистентност съществува със *Staphylococcus aureus*, характеризираща го като пеницилинарезистентен пеницилин. Няма паралелна резистентност с benzylpenicillin.

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

Съгласно DIN 58940:

Чувствителни: ≤ 4 mg/l

Резистентни: ≥ 16 mg/l

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

Съгласно NCCLS:

Enterobacteriaceae

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 32 mg/l

Staphylococcus spp.

Чувствителни: ≤ 8 mg/l

Резистентни: ≥ 32 mg/l

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

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

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

I. Чувствителни видове:

Staphylococcus aureus (Methicillin-sensitive)

Staphylococcus spp. (Methicillin-sensitive)



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

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

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. ³⁾

Serratia spp.

Shigella spp. ³⁾

Yersinia spp.

Bacteroides spp.

Campylobacter spp.

Clostridium difficile

Mycoplasma spp.



- 1) *Citrobacter spp.* Може да развие резистентност по време на продължителна терапия с цефалоспорици от I генерация. Чувствителни изолати може да развият резистентност 3-4 дни след старта на лечението. Препоръчва се тестване на последователни изолати.
- 2) Щамове *E. coli*, *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, продуциращи широк спектър от β -лактамази (ESBL) могат да бъдат клинично резистентни срещу цефалоспорици, въпреки проявена *in vitro* чувствителност.
- 3) Цефалоспорици 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 данни

Абсорбция

Cefazolin 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 Cefazolin 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 Cefazolin за 30 min приблизителната плазмена концентрация е била 256 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията. При продължителна инфузия на 6 g Cefazolin за 6 часа плазмената концентрация е показала постоянно ниво от 52,6 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

Cefazolin 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 Преклинични данни за безопасност

Острата токсичност на cefazolin 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 cefazolin не са налични проучвания при животни за мутагенност и туморогенен потенциал. Проучвания при животни с cefazolin не са показали наличие на тератогенни ефекти. Проучванията върху фертилността и пери- и постнаталната токсичност също не са показали опасни ефекти на cefazolin.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Бета лактамни антибиотици не трябва да се прилагат в една спринцовка с аминоглюкозидни антибиотици. Доказано е, че



Cefazolin е несъвместим с amikacin disulfate, amobarbital sodium, bleomycin sulphate, calcium gluceptate, calcium gluconate, cimetidin hydrochloride, colistin methat sodium, erythromycin gluceptate, kanamycin sulphate, oxytetracyclin hydrochloride, pentobarbital sodium, polymyxin B sulphate и tetracycline hydrochloride.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 36 месеца.

Приготвеният разтвор за инжекция/инфузия може да се съхранява до 24 часа при стайна температура.

6.4 Специални препоръки за съхранение

Съхранявайте Cefazolin-MIP 2000 mg и неговите разтвори при температура под 25°C и на място, защитено от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони (15 или 100 ml) направени от безцветно стъкло с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Съдържание на опаковката:
10 флакона

6.6 Инструкции за употреба и изхвърляне

Разтворите да се използват незабавно след приготвянето им. Подходящи за приготвяне на разтворите са вода за инжекции, изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор. След пълното разтваряне на прахта за инжекционен/инфузионен разтвор полученият разтвор е готов за употреба (виж също 4.2 "Начин на приложение"). Инжекционните и инфузионните разтвори на Cefazolin-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
66440 Blieskastel
Германия

8. Регистрационен номер

9. Дата на първа регистрация

10. Дата на последна редакция на текста

Март 2006

11. Режим на отпускане

По лекарско предписание

