

**ИАЛ
ОДОБРЕНО!**

ДАТА *R-9021/26.11.08*

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
CEFAZOLIN ACTAVIS
ЦЕФАЗОЛИН АКТАВИС**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CEFAZOLIN ACTAVIS 1g powder for solution for injection
ЦЕФАЗОЛИН АКТАВИС 1g прах за инжекционен разтвор

CEFAZOLIN ACTAVIS 2g powder for solution for injection
ЦЕФАЗОЛИН АКТАВИС 2g прах за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в един флакон: Цефазолоин натрий (Cefazoline sodium) 1,048g екв. на Цефазолин (Cefazoline) 1g

Лекарствено вещество в един флакон: Цефазолин натрий (Cefazoline sodium) 2,096g екв. на Цефазолин (Cefazoline) 2g

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Cefazolin Actavis се прилага за лечение на инфекции, причинени от чувствителни на антибиотика микроорганизми:

- Инфекции на дихателните пътища;
- Инфекции на пикочополовата система;
- Инфекции на кожата и меките тъкани;
- Инфекции на костите и ставите;
- Септицемия;
- Ендокардит;
- Инфекции на жлъчните пътища.

Периоперативното приложение на продукта може да ограничи случаите на постоперативни инфекциозни усложнения при пациенти, които са били контаминирани или има риск от да бъдат контаминирани при хирургична интервенция, свързана с висок риск от инфекция или където появата на постоперативна инфекция е особено нежелателно.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По лекарско предписание!

Cefazolin Actavis се прилага дълбоко интрамускулно или интравенозно като директна инжекция или в инфузия.



Интрамускулно приложение

Възрастни

| Вид на инфекцията | Дозировка | Интервал на въвеждане |
|--|------------|-----------------------|
| Пневмококова инфекция | 500 mg | На всеки 12 часа |
| Леки по степен инфекции, причинени от чувствителни Грам-положителни коки | 250-500 mg | На всеки 8 часа |
| Остри неспецифични инфекции на пикочните пътища | 1 g | На всеки 12 часа |
| Умерени до тежки инфекции | 500 mg-1 g | На всеки 6-8 часа |
| Много тежки, животозастрашаващи инфекции (ендокардит и септицемия) | 1 g-1,5 g | На всеки 6 часа |

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

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

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

При пациенти на перитонеална диализа (2l/h), средните серумни нива на продукта са приблизително 10 и 30 mcg/ml след 24 часово приложение на диализен разтвор, съдържащ 50 mg/ml и 150 mg/ml.

Деца

Препоръчва се обща дневна доза от 25-50 mg/kg телесно тегло, разпределена в 3-4 еднакви приема; това лечение е ефикасно при повечето леки до средно-тежки инфекции. Общата дневна доза може да бъде увеличена до 100 mg/kg телесно тегло при тежки инфекции.

Дозировка при деца

| Тегло | 25 mg/kg дневно, разделени на 3 дози | 25 mg/kg дневно, разделени на 4 дози |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| kg | Единична | Необходим |
| | | Единична |



| | доза в mg (на 8 часа) | обем на разреждане в ml – до 125 mg/ml | доза в mg (на 6 часа) | обем на разреждане в ml – до 125 mg/ml |
|------|-----------------------|--|-----------------------|--|
| 4,5 | 40 | 0,35 | 30 | 0,25 |
| 9,0 | 75 | 0,6 | 55 | 0,45 |
| 13,5 | 115 | 0,9 | 85 | 0,7 |
| 18,0 | 150 | 1,2 | 115 | 0,9 |
| 22,5 | 190 | 1,5 | 140 | 1,1 |

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

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

При деца с умерена недостатъчност (КК от 40-20 ml/min), 25% от обичайната дневна доза, разделена на приеми през 12 часа би трябвало да е адекватна. При деца със значителна недостатъчност (КК от 20-5 ml/min), 10% от обичайната дневна доза, разделена на приеми през 24 часа би трябвали да е достатъчна.

Няма данни за безвредността на продукта при недоносени и новородени на възраст под 1 месец, поради което при тази група пациенти не се препоръчва прилагането на Cefazolin Actavis.

Профилактика

Възрастни

Обичайната доза е 1g интравенозно или интрамускулно, приложен ½ или 1 час преди началото на операцията, последвани от 0,5-1 g интравенозно или интрамускулно всеки 6-8 часа в продължение на 24 часа след операцията. При продължително оперативни интервенции над 2 часа се прилагат 0,5-1 g интравенозно или интрамускулно по време на операцията. Профилактично



приложение се спира 24 часа след операцията с изключение на отворени сърдечни операции, където то може се продължи 3-5 дни.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Установена свръхчувствителност към цефалоспорини.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

При пациенти, свръхчувствителни към penicillin, penicilamine и griseofulvin (кръстосана алергия) и при такива с други форми на алергия, първата апликация изисква повишено внимание и медицинско наблюдение.

Преди всеки нов курс на лечение с Cefazolin Actavis пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установят предишни реакции на свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарства. Около 10% от пациентите с установена свръхчувствителност към penicillin са алергични и към цефалоспорини.

При липса на алергична анамнеза се правят проби за свръхчувствителност – скарификационна и епикутанна. Пробите се отчитат след 30 минути. В случай на развитие на тежка остра реакция на свръхчувствителност е необходимо прилагане на 0,1-0,5 mg адреналин подкожно, венозна инфузия на кортикостероиди, антихистаминов продукт (парентерално), повphyllin и селективни бета-адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване и ако е необходимо, интубация.

При пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо дозировката и интервалът на дозиране да се променят съобразно креатининовия клирънс.

Не се препоръчва интратекално и интравентрикуларно приложение на Cefazolin Actavis, поради опасност от токсичност за ЦНС.

Възможна е коагулопатия при пациенти с уремия.

Продължителната употреба на Cefazolin Actavis (по аналогия на други антибактериални средства) може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. При наличие на суперинфекция трябва да се направи повторна оценка на състоянието на пациента по време на лечението и ако е необходимо да се предприемат допълнителни мерки.

Възможни са псевдомембранозни колити, затова е необходимо повишено внимание при пациенти с диария след употреба на антибиотика. При тежка диария се препоръчва ендоскопско изследване за псевдомембранозен колит. Леките случаи на псевдомембранозен колит се овладяват само с прекъсване употребата на лекарството. Средно тежки или тежки случаи се овладяват с незабавно въвеждане на течности, електролити и протеини, а ако е необходимо и перорални антибактериални препарати.

Не е доказана безопасността на антибиотика при недоносени и новородени деца до навършване на 1 месец.



Възможно е влияние на Cefazolin Actavis върху резултатите от лабораторни тестове - фалшиво позитивиране на реакциите за захар в урината (при използване на редукционни методи); позитивен директен и индиректен тест на Coombs.

Cefazolin Actavis (както и другите широкоспектърни антибиотици) трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за гастроинтестинални заболявания, особено колит.

Продуктът не се прилага интратекално поради данни за токсични ефекти върху ЦНС, вкл. гърчове.

При пациенти, при които се налага ограничаване на приема на натрий да се има предвид количественото му съдържание в препарата ($\approx 48,3$ mg/g).

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пробенцид потиска бъбречната екскреция на Cefazolin Actavis и при комбинирано приложение задържа продължително високите му серумни концентрации.

При комбинирано прилагане с потенциално нефротоксични продукти и мощни диуретици като furosemide и етакринова киселина има вероятност от повишаване риска от бъбречно увреждане.

Антибиотикът може да понижи протромбиновия индекс и по този начин да потенцира действието на антикоагулантите.

Салицилатите и indometacin забавят излъчването на Cefazolin Actavis.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Безвредността на Cefazolin Actavis при бременни не е доказана, затова се препоръчва да се избягва употребата му по време на бременност, освен при неотложни индикации. При прилагане на продукта преди Цезарово сечение, той се открива в кръв от пъпна връв в концентрации, достигащи от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{3}$ от тези в кръвта на майката.

Необходимо е повишено внимание при прилагане на Cefazolin Actavis на кърмещи жени, тъй като се излъчва в ниски концентрации в кърмата.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Приложението на Cefazolin Actavis не влияе върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Гастро-интестинални реакции - рядко - гадене, повръщане, загуба на апетита, диария, кандидоза на устната кухина, симптоми на псевдомембранозен колит;

Алергични реакции - треска, еозинофилия, пруритус, кожни обриви, рядко анафилаксия при свръхчувствителни пациенти;



Хематологични реакции - неутропения, левкопения, тромбоцитопения и позитивиране на директния и индиректния тест на Coombs, рядко – кървене;

Реакции от страна на ЦНС - енцефалопатия при приложение на висока доза, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност;

Бъбречни реакции - преходно повишение на BUN, рядко - интерстициален нефрит;

Чернодробни реакции - рядко преходно повишение на ASAT, ALAT и алкалната фосфатаза, много рядко преходен хепатит и холестатична жълтеница;

Други нежелани реакции - болезненост при интрамускулно приложение, флебити при интравенозно, генитален и анален пруритус, вагинит, генитална монилиаза.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

При предозирание на антибиотика могат да се наблюдават конвулсии и други симптоми на токсичност (замайване, парестезия, главоболие) от страна на ЦНС. При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наблюдава кумулиране. В случай на предозирание (особено при прилагане на големи дози при пациенти с бъбречна недостатъчност) употребата на продукта се прекъсва. Ако е необходимо се прилагат общи мерки за поддържане на жизнените функции, назначава се антиконвулсивна терапия.

Cefazolin Actavis се отстранява чрез хемодиализа и по-слабо при перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: J01DB04

Cefazolin е полусинтетичен широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик от първо поколение. Действа бактерицидно като инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена. Антибактериалната активност на Cefazolin е сходна с тази на бензилпеницилин, но Cefazolin е активен спрямо пеницилаза-продуциращи стафилококи.

Антибактериалният спектър на препарата включва:

- *грам-положителни микроорганизми* - Staphylococcus aureus (вкл. пеницилаза-продуциращи щамове), Staphylococcus epidermidis, група А бета-хемолитични Streptococcus sp., Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans и други щамове Streptococcus, Corynebacterium diphtheriae; много от щамовете ентерококи са резистентни.

- *грам-отрицателни микроорганизми* - Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp., Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Neisseria sp. вкл. пеницилин-резистентни, непродуциращи бета-лактамаза N.gonorrhoeae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis;



- анаеробни микроорганизми - Bacteroides sp. (B.fragilis е резистентен), Fusobacterium sp., Veillonella sp;

Метицилин-резистентни щамове Staphylococcus обикновено са резистентни и на Cefazolin. Щамове от индолпозитивни Proteus (Proteus vulgaris), Enterobacter cloacae, Morganella morganii и Providencia rettgeri са резистентни на Cefazolin. Serratia sp., Pseudomonas sp., Acinetobacter sp., микобактерии, микоплазми и фунги са резистентни на Cefazolin. Антибиотикът се хидролизира от голям брой ентеробактериални бета-лактамази.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След интрамускулно приложение на Cefazolin максимални серумни концентрации се достигат за около един час, а след интравенозно приложението няколко минути след това. Биологичният полуживот е 1,5-2 часа и се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с чернодробна цироза биологичният полуживот може да бъде намален.

Около 75-85% от антибиотика се свързват с плазмените протеини. Cefazolin прониква в телесните тъкани и течности (плевралната, перитонеалната и синовиалната), костите, ставите, простата. При липса на обструкция на жлъчния мехур, в жлъчката се постигат концентрации, по-високи от серумните. Не преминава кръвно-мозъчната бариера дори при възпалени менинги. Преминава трансплацентарно от майката в плода. Cefazolin не се метаболизира.

Около 60% от приложената доза се излъчва непроменена през бъбреците чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция през първите 6 часа, като високи концентрации Cefazolin се достигат в урината. Пробенецид потиска бъбречното излъчване на Cefazolin. Продуктът се екскретира в незначителни количества и с жлъчката. В ниски концентрации се екскретира с кърмата. Сравнително добре се отстранява при хемодиализа, и по-слабо при перитонеална диализа.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Острата токсичност (LD 50) на Cefazolin е проучена при бели мишки и плъхове след мускулно и венозно приложение.

Табл.2. Остра токсичност (LD 50) на Cefazolin

| Вид животни | Начин на третиране | LD 50 в mg/kg.т.м. |
|-------------|--------------------|--------------------|
| мишки | i.m. | 4 000 |
| | i.v. | 4 000 |
| плъхове | i.m. | >6 000 |
| | i.v. | 700 |



След прилагане на високите дози и при двата начина на третиране животните са агресивни, с клонично-тонични конвулсии и леталитетът настъпва след асфиксия.

След многократно (15-дневно) интрамускулно приложение на Cefazolin на кучета "Бигъл" в доза 250 mg/kg.т.м. не са установени токсични ефекти, както и промени в биохимичните показатели на кръвта или структурни изменения във вътрешните органи.

Многократното интрамускулно третиране на пльхове с дози 1000 и 2000 mg/kg. т.м. Cefazolin не предизвиква отклонения в биохимичните показатели на кръвта. Не са установени изменения в структурата на вътрешните органи.

Данните от проведените токсикологични изследвания на Cefazolin го охарактеризират като малко токсичен антибиотик.

Cefazolin, прилаган мускулно в доза 2000 mg/kg. на женски пльхове от 4-ия до 19-ия ден на бременността, не показва данни за ембриотоксичност. Не са установени външни малформации, скелетни и органни промени във на фетусите на третираните животни, което говори за отсъствие на тератогенен ефект на антибиотика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Готовата лекарствена форма не съдържа помощни вещества.

6.2. ФИЗИКО - ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Несъвместимост е наблюдавана при смесване *in vitro* на Cefazolin с аминогликозидни антибиотици. Възможна е преципитация при смесване на Cefazolin с разтвори с рН под 4,5 или хидролиза при смесване с разтвори с рН над 8,5. Поради възможни физико-химични взаимодействия на Cefazolin *in vitro* не е желателно смесването му в една спринцовка с други препарати. Комбинацията на Cefazolin с аминогликозидни антибиотици е еднопосочна и при необходимост от едновременното им прилагане, те не трябва да се смесват в една спринцовка или инфузионен разтвор, поради опасност от инактивиране и трябва да се въвеждат на различни места през интервал от 1 час.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 (две) години от датата на производство.

6.4. УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25⁰С.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!



6.5. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И ОПАКОВКА

Cefazolin Actavis прах за инжекционен разтвор 1g в безцветни стъклени флакони от 9 ml, по 10 в картонена кутия.

Cefazolin Actavis прах за инжекционен разтвор 2g в безцветни стъклени флакони от 9 ml, по 10 в картонена кутия.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Начин на приготвяне на разтворите:

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

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

ул. "Атанас Дуков" 29

1407, София България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Cefazolin Actavis прах за инжекционен разтвор 1g – Рег. №20010590/14.06.2001

Cefazolin Actavis прах за инжекционен разтвор 2g – Рег. №20010591/14.06.2001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Протокол №459 на КЛС от 20.12.1982г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2008 г.

