

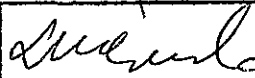
## Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**ZEPILLEN**  
(Cefazolin)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № V-9505/05-08-04	
660/13.07.04	

## 1. Име на лекарствения продукт

Zepilen / Зепилен

## 2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон Zepilen от 1g, съдържа като лекарствено вещество cefazolin sodium, еквивалентно на 1g cefazolin.

## 3. Лекарствена форма

Стерилен прах за инжекционен разтвор.

## 4. Клинични данни

### 4.1. Показания

Zepilen е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни бактерии:

- инфекции на респираторния тракт;
- инфекции на генито-уринарния тракт;
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- костни и ставни инфекции;
- септицемия;
- ендокардит;
- инфекции на жлъчния тракт;

Може също да се използва като профилактика, за периперативно приложение на пациенти подложени на септични, или потенциално септични хирургични процедури, или при които постоперативна инфекция ще е сериозна. В такива случаи, може да се намали честотата на постоперативните инфекции.



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

След разтваряне както е посочено, Zepilen може да се приложи интрамускулно или интравенозно. Не се препоръчва интратекалният начин на приложение (виж “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

За да се разтворят флаконите, независимо от начина на приложение, се използва стерилна вода за инжекции в съответствие с долната таблица. Флаконът, след добавяне на вода за инжекции, трябва добре да се разклати, за да се осигури цялостно разтваряне на cefazolin sodium.

Размер на флакона	Обем на разтворителя	Приблизителна крайна концентрация	Приблизителен наличен обем
1g	2.5ml	330mg/ml	3.0ml

*Интрамускулно приложение:* След разтваряне както е посочено, необходимата доза трябва да бъде инжектирана в голям мускул.

*Интравенозна инжекция:* След разтваряне, както е посочено, флаконът трябва да бъде разреден по-нататък със стерилна вода за инжекции, до минимален обем от 10ml, и разтворът трябва да бъде инжектиран бавно, за период от три до пет минути. Времето за инжектиране не трябва да бъде по-малко от три минути. Инжекцията се прави директно във вената, или ако пациентът получава някой от посочените инфузионни разтвори, като интермитентна интравенозна инфузия, в системата.

*Интермитентна интравенозна инфузия:* След разтваряне, както е посочено, флаконът трябва да бъде разреден по-нататък в 50 до 100ml стерилна вода за инжекции, или с някой от следните инфузионни разтвори:

- инфузионен разтвор на 0.9% sodium chloride
- инфузионен разтвор на 0.9% sodium chloride и 5% dextrose
- инфузионен разтвор на 0.45% sodium chloride и 5% dextrose
- инфузионен разтвор на 5% или 10% dextrose
- инфузионен разтвор на 5% dextrose, в състава на sodium lactate
- инфузионен разтвор на sodium lactate
- 5% или 10% инвертна захар във вода за инжекции

Препоръките за дозиране са идентични, независимо от начина на приложение:



**Възрастни:** Обичайната доза за възрастни е както следва:

**Леки, инфекции, причинени от чувствителни Грам-положителни коки:** доза от 250 до 500mg, приложена на всеки осем часа.

**Умерени до тежки инфекции:** доза от 500mg до 1g, приложени на шест до осем часа.

**Тежки, животозастрашаващи инфекции, като ендокардит или септицемия:** доза от 1 до 1.5g, приложена на всеки шест часа. Трябва да се отбележи, че в редки случаи, са прилагани дози до 12g cefazolin.

**Остри, неусложнени инфекции на уринарния тракт:** доза от 1g, приложена на всеки дванадесет часа.

**Пневмония, причинена от пневмококова инфекция:** доза от 500mg, приложена на всеки дванадесет часа.

**Профилактична употреба в хирургията:** доза от 1g, интрамускулно, или интравенозно, 30 до 60 минути, преди операцията. Това трябва да бъде последвано, от доза 500mg до 1g, на всеки шест до осем часа следоперативно за 24 часа. В случаите, в които операцията е с по-голяма продължителност от два часа, по време на хирургичната процедура трябва да бъде приложена допълнителна доза от 500mg до 1g. Пациенти, които са претърпели операция на открито сърце, или протезно имплантиране, трябва да бъдат на профилактично приложение, удължено до три - пет дни след операцията.

**Пациенти в напреднала възраст:** Препоръчва се обичайната доза за възрастни

**Чернодробна недостатъчност:** Не се изисква промяна на дозата.

**Бъбречна недостатъчност:** Cefazolin не се екскретира веднага при пациенти с бъбречна недостатъчност. При креатининов клирънс над 55ml/min, не се изисква намаление на дозата. Трябва да бъде приложена начална натоварваща доза, в зависимост от тежестта на инфекцията, а след това за поддържащите дози е необходимо са се следват препоръките в таблицата:

**Дозировка на cefazolin при пациенти с бъбречна недостатъчност:**

Креатининов клирънс (ml/min)	Концентрация на креатинин в кръвта (mg%)	Намаление на дозата и промяна на режима на дозиране
≥ 55	≤ 1.5	Не е необходимо
35 – 54	1.6 – 3.0	Без намаление на дозата; интервал между дозите – 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
------	-------	-----------------------------------

Когато креатининовият клирънс е между 35-54ml/min, интервалите между дозите трябва да се увеличат на осем часа. В случаите, когато креатининовият клирънс е между 11 и 34ml/min, трябва да се прилага на всеки дванадесет часа, половината от обичайната доза. Когато креатининовият клирънс е под 10ml/min, половината от обичайната доза се прилага на всеки 18 до 24 часа.

*Деца:* При леки до умерени инфекции се препоръчва обща дневна доза от 25 mg/kg т. т. до 50 mg/kg т. т., 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 на cefazolin при деца

Тегло	25 mg/kg/дневно, разделена на 3 дози		25 mg/kg/дневно, разделена на 4 дози	
kg	Приблизителна единична доза в mg /на 8 часа/	Необходим обем за разреждане /ml/ до 125 mg/ml	Приблизителна единична доза в mg /на 6 часа/	Необходим обем за разреждане /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, разделена на 3 дози		50 mg/kg/дневно, разделена на 4 дози	
kg	Приблизителна единична доза в mg /на 8 часа/	Необходим обем за разреждане /ml/ до 225 mg/ml	Приблизителна единична доза в mg /на 6 часа/	Необходим обем за разреждане /ml/ до 225 mg/ml
4.5	75	0.35	55	0.25
9.0	150	0.7	110	0.5
13.5	225	1.0	170	0.7
18.0	300	1.35	225	0.9
22.5	375	1.7	285	1.1



*Бъбречна недостатъчност:* при деца с бъбречна недостатъчност се препоръчват следното адаптиране на дозата:

*Лека до умерена бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс 70-40ml/min:* след начална натоварваща доза, 60% от нормалната дневна доза се прилага на два приема на всеки 12 часа.

*Умерена бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс 40-20ml/min:* след начална натоварваща доза, 1/4 от нормалната дневна доза се прилага на два приема на всеки 12 часа.

*Тежка бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс 20-5ml/min:* след началната натоварваща доза, 1/10 от нормалната дневна доза се прилага на 24 часа.

*Новородени:* Не е установена безопасна употреба при недоносени новородени и кърмачета под 1 месечна възраст.

#### **4.3. Противопоказания**

Zeripen е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към някой от цефалоспориновата група антибиотици.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Да се прилага с внимание при пациенти, които имат предишна реакция на свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други лекарствени продукти. Има някои доказателства за частични кръстосани реакции на свръхчувствителност между цефалоспорини и пеницилини. Чувствителните пациенти могат да имат тежки реакции, включително анафилаксия. Сериозни остри реакции на свръхчувствителност могат да се нуждаят от адреналин и други спешни мерки.

Може да се получи, абсорбцията на цефалоспорини към повърхността на мембраните на червените кръвни клетки, с реакция на антитела срещу лекарството. Това може да доведе до положителен Coomb's тест, много рядко до хемолитична анемия. Възможно е, за тази реакция, да се получи кръстосана реактивност с пеницилините. Тази реакция може да се наблюдава и при новородени, когато преди раждането, са прилагани цефалоспорини на майката.

Пациентите, които развиват диария, може да имат псевдомембранозен колит, който е наблюдаван при всички широкоспектърни антибиотици. Тежестта може да варира от лека до животозастрашаваща.



на лекарствения продукт е обикновено достатъчно за леките случаи, по-тежките случаи изискват подходящи мерки.

Ако се появят алергични реакции, cefazolin трябва да бъде спрян, и когато се налага, да се започне лечение с адреналин, антихистамини или кортикостероиди.

При пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване, особено колит, употребата на широкоспектърни антибиотици трябва да става с внимание.

Продължителната употреба на cefazolin може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, в случаите на такава суперинфекция, трябва да се вземат съответни мерки. Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани по време на продължително лечение за белези на суперинфекция.

При пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо намаление на дозата (виж “Дозировка и начин на приложение”).

Приложението на cefazolin интратекално не е одобрен начин на приложение, употребата по този начин може да доведе до тежка токсичност на ЦНС, включително гърчове.

Всеки флакон с cefazolin от 1g съдържа приблизително 2.1 mmol натрий.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

##### *С лекарствени продукти:*

*Аминогликозиди:* Съвместната употреба може да увеличи риска от нефротоксичност.

*Перорални антикоагуланти:* Съвместната употреба може да доведе до усилване на действието на оралните антикоагуланти. Цефалоспорините се свързват с намаляване на протромбиновата активност. Пациенти с риск са тези с бъбречна и чернодробна недостатъчност, лошо хранене, а така също и тези получаващи продължителни антибиотични курсове, и пациентите на антикоагулантна терапия. Необходимо е при рискови пациенти да бъде мониторирано протромбиновото време, и при необходимост да се приложи vit. K.

*Ethacrynic acid:* на базата на проучвания с животни, съвместната употреба може да увеличи риска от бъбречна токсичност. Това може да се наблюдава с всеки мощен диуретик.



*Furosemide*: на базата на проучвания с животни, съвместната употреба може да увеличи риска от бъбречна токсичност. Това може да се наблюдава с всеки мощен диуретик.

*Probenicid*: съвместното приложение може да доведе до увеличени и пролонгирани кръвни нива на cefazolin, вероятно поради намалена бъбречна тубулна секреция на cefazolin.

#### ***С лабораторни тестове:***

Тестовете за глюкоза в урината, с използване на Benedict's, Fehling's разтвори или тестове с таблетки меден слфат, могат да дадат фалшиво-положителни резултати. Това не се случва при използване на специфичните, глюкозооксидазни тестови методики.

Могат да се наблюдават положителни резултати на Coomb's теста, това също може да се случи при новородени, когато на майката са прилагани цефалоспорини преди раждането.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### ***Бременност:***

Няма адекватни проучвания при бременни жени. От проучвания с животни, няма данни за нарушена фертилност или тератогенност. Ако се употребява по време на бременност, трябва да се прави с внимание и след оценка на ползите срещу потенциалния риск. В случаите, когато cefazolin е приложен преди цезарово сечение, кръвните нива в пъпната връв са били 25-33% от майчините нива. Това се е оказало, че няма нежелано действие върху фетуса.

##### ***Кърмене:***

В кърмата са намерени много ниски концентрации на cefazolin. При жени, които кърмят трябва да се прилага изключително предпазливо, след оценка полза / риск. Препоръчително е, кърменето да бъде преустановено.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са познати ефекти.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

НЛР са изредени по-долу по система, орган, клас и честота. Честотите се определят като: Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести





(>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000), включително изолирани съобщения.

Въпреки че, като цяло се понася добре, са съобщени следните нежелани реакции:

*Дерматологични:* Има нечести съобщения за болка, случаи съпътствани от индурация, след интрамускулна инжекция. Има редки наблюдения за флебит на инжекционното място, след интравенозно приложение.

*Стомашино-чревни:* Редки са съобщенията за гадене и повръщане. По време или след лечението могат да се наблюдават симптоми на псевдомембранозен колит. Съобщавани са анорексия, диария и орална кандидоза.

*Генитална система:* Случаи на генитален и анален пруритус, генитална кандидоза и вагинит.

*Хематологични:* Положителен директен и индиректен тест на Coomb's, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, тромбоцитоза.

*Чернодробни:* редки наблюдения на преходно увеличение на нивата на ALP, ALT и AST. Има редки съобщения за транзиторна холестатична жълтеница и хепатит.

*Реакции на свръхчувствителност:* анафилаксия, лекарствена треска, еозинофилия, обрив и сърбеж на вулвата.

*Неврологични:* изолирани съобщения за гърчове, често свързани с приложението на високи дози при маркирана бъбречна недостатъчност.

*Бъбречни:* транзиторно увеличение на азотсъдържащите тела в кръвта, несъпроводено от клинично изявена бъбречна недостатъчност. Редки съобщения за интерстициален нефрит и други бъбречни нарушения. Повечето от тези съобщения са от пациенти със сериозни заболявания на множествена лекарствена терапия, не е определена дифинитивна причинно-следствена връзка.

#### 4.9. Предозиране

##### *Симптоми:*

Симптомите могат да включват болка, флебит и възпаление на мястото на инжектиране. Могат да се наблюдават замайване, главоболие, парестезии, възможни са гърчове, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, при които се наблюдава кумулиране. Резултатите от лабораторните тестове могат да включват повишение на билирубина, уреята, креатинина, чернодробните ензими, положителен Coomb's тест и еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза и удължаване на протромбиновото време.



### Лечение:

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се да се проследяват коагулационния статус, хематологичната, чернодробна и бъбречна функция, докато пациентът се стабилизира. В случай на гърчове, лекарственият продукт трябва незабавно да се спре, и да се приложи подходящо и клинично оправдано антиконвулсивно лечение. Комбиниране на хемодиализата и хемоперфузия може да е ефективно, въпреки че няма данни за такива случаи.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Cefazolin е цефалоспоринов антибиотик с бактерицидни свойства. Той действа като интерферира с последната фаза от синтезирането на бактериалната клетъчна стена на Грам-положителните и Грам-отрицателни бактерии.

Cefazolin, *in vitro*, е активен срещу:

Грам-положителни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (чувствителни и резистентни на penicillin), *Staphylococcus epidermidis*, група А  $\beta$ -хемолитични стрептококи, и други щамове стрептококи (много щамове ентерококи са резистентни), *Streptococci pneumoniae*.

Грам-отрицателни микроорганизми: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*.

Повечето щамове индол-положителни *Proteus* (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* и *Providencia rettgeri* са резистентни. *Serratia*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter calcoaceticus* са почти еднакво резистентни към cefazolin.

Диск тест за чувствителност – количествените методи, които изискват измерване на диаметъра на зоната дават по-прецизна представа за антибактериалната чувствителност. Препоръчва се прилагането на диск-тестване при определяне на чувствителността към cefazolin. При това тестване, получен резултат от лабораторията “чувствителен” предполага, че микроорганизмът ще се повлияе от терапията. Резултатът “резисентен”, показва, че инфектиращият агент вероятно няма да се повлияе от лечението. Резултатът “умерено чувствителен” предполага, че микроорганизмът ще се повлияе при прилагане на висока доза или ако инфекцията е ограничена в тъканите или течности (например урината), в които се достигат високи нива на антибиотика.



За Грам-положителните щамове, зона от 18 mm е показателна, че микроорганизмът е чувствителен на cefazolin, когато е тестван с цефалоспоринов клас диск (30 mcg цефалотин), така и цефазолинов диск (30 mcg цефазолин).

Грам-отрицателните микроорганизми трябва да се тестват с цефазолинови дискове (като се прилагат приложените по-горе критерии), тъй като cefazolin е показал in vitro активност към някои щамове Enterobacteriaceae, които са показали резистентност към тестване с цефалотинови дискове. Когато се прилага цефалотинов диск, Грам-отрицателните микроорганизми със зона с диаметър  $\geq 18$  mm могат да се отчитат като чувствителни към cefazolin. Микроорганизми със зона с диаметър  $< 18$  mm не е необходимо да са резистентни или умерено-чувствителни.

Цефазолин-дисковете не трябва да се използват за определяне на чувствителността към други цефалоспорици. Техника за разреждане – бактериалният щам трябва да се счита за чувствителен, ако минималната инхибираща концентрация /MIC/ за cefazolin е  $= 16$  mcg/ml. Може да се счита, че микроорганизмът е резистентен, ако MIC = 64 mcg/ml.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Поради лошата абсорбция от стомашно-чревния тракт, се използва парентералният начин на приложение на cefazolin. След интрамускулно приложение на доза от 500mg, върхови плазмени нива от 30 $\mu$ g/ml се достигат за 1 час. Свързването с плазмените протеини е около 90%. При нормална бъбречна функция, плазменият полуживот е около 1.8 часа. Cefazolin се екскретира непроменен с урината, с възстановяване на около 80% от дозата за около 24 часа след приложението.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания с животни не са показали белези на намалена фертилност или тератогенност. Проучванията с животни са показали, че съвместната употреба с мощни диуретици може да доведе до повишен риск от бъбречна токсичност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.



## 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не се препоръчва употребата на cefazolin sodium, смесен с други антибиотици, включително аминогликозиди.

## 6.3. Срок на годност

Прах за инж. р-р: тридесет (30) месеца.

**След разтваряне:** След разтваряне, разтворът трябва да се използват веднага. Той поддържа подходяща активност, ако се съхранява за 24 часа, в хладилник (2 - 8°C).

## 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява се на сухо, защитено от светлина място, при температура под 25°C. Прясно приготвените разтвори трябва да се използват веднага. Разтворът е стабилен 24 часа, съхраняван в хладилник (2 - 8°C).

## 6.5. Данни за опаковката

Прозрачни, безцветни, тип I стъклени флакони, със сива хролбутилова запушалка и алуминиева капачка. Всеки флакон съдържа 1g cefazolin , като cefazolin sodium. Налични са картонени кутии съдържащи 10, и 100 броя флакони.

## 6.6. Указания за употреба

Разтварянето и приложението на съдържанието на флакона трябва да се проведе при подходящи условия, с предпазни мерки за асептика. Преди приложение, разтворът трябва визуално да се провери за чужди тела и промяна на цвета.

Флаконите Zeripen са само за еднократна употреба, и всяко неизползвано количество разтвор трябва да бъдат изхвърлено.

## 7. Притежател на регистрационния документ

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus



**8. Регистрационен №**

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

**10. Дата на последна редакция на текста**

Октомври 2000

