

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cefazolin Qilu 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g cefazolina (u obliku cefazolinnatrija).

Jedna bočica sadrži približno 2,2 mmol (50,6 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefazolin je antibakterijski agens indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od mjesec dana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4), uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na cefazolin (vidjeti dio 5.1).

- infekcija kože i mekog tkiva;
- infekcija kostiju i zglobova;
- Profilakse perioperativnih infekcija.

Uporaba cefazolina se mora ograničiti na slučajeve gdje je nužna parenteralna primjena.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje ovisi o osjetljivosti patogena (vidjeti dio 5.1) te težine bolesti.

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina s normalnom funkcijom bubrega:

Infekcije uzrokovane visoko-osjetljivim organizmima

Uobičajena doza je 1 g do 2 g na dan, primijenjene u dvije do tri jednake doze (jedna doza svakih 8 ili 12 sati).

Infekcije uzrokovane manje osjetljivim organizmima

Uobičajena doza je 3 g do 4 g na dan, primijenjene u dvije do tri jednake doze (jedna doza svakih 6 ili 8 sati).

Kod teških infekcija, doze do 6 g po danu mogu se primjenjivati u 3 ili 4 jednake doze (jedna doza svakih 6 ili 8 sati).

Profilakse perioperativnih infekcija

Za sprječavanje perioperativnih infekcija tijekom kontaminiranog ili potencijalno kontaminiranog kirurškog zahvata, preporučuju se sljedeće doze:

- a. 1 do 2 g intravenski, 30 minuta do sat vremena prije početka kirurškog zahvata.
- b. Za dulje kirurške postupke, 500 mg do 1 g primijenjeno intravenski tijekom kirurškog zahvata (primjena prilagođena ovisno o trajanju kirurškog zahvata)-
- c. 500 mg do 1 g primijenjeno svakih 6 do 8 sati intravenski tijekom postoperativnog razdoblja od 24 sata.

Važno je da se (1) predoperativna daje neposredno prije (30 minuta ili sat vremena) početka kirurškog zahvata tako da su odgovarajuće razine antibiotika prisutne u krvnom serumu i tkivu u vrijeme početnog kirurškog reza, te (2) da se cefazolin primjenjuje, ako je potrebno, u odgovarajućim intervalima tijekom kirurškog zahvata kako bi se osigurale odgovarajuće razine antibiotika u vrijeme najveće izloženosti infektivnim organizmima. Preporučeni interval ponovnog doziranja je 4 sata (od prve predoperativne doze). Profilaktička primjena cefazolina mora se obično prekinuti unutar 24-satnog razdoblja nakon kirurškog zahvata. Kod kardiokirurškog zahvata, profilaktička primjena cefazolina može se nastaviti tijekom 48 sati nakon dovršetka kirurškog zahvata, ovisno o kliničkoj situaciji.

Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Potrebno je dati odgovarajuću dozu. Naknadne doze treba prilagoditi prema stupnju oštećenja bubrega, težini infekcije i osjetljivosti patogena.

Terapija održavanja cefazolinom kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije

Klirens kreatinina (ml/min)	Serumski kreatinin (mg/100 ml)	Ukupna dnevna doza	Interval doziranja
≥ 55	≤ 1,5	Uobičajena doza*	Nepromijenjena
35– 54	1,6– 3,0	Uobičajena doza*	Najmanje 8 sati
11– 34	3,1– 4,5	Polovica uobičajene doze	12 sati
≤ 10	≥ 4,6	Četvrtina uobičajene doze	18- 24 sati

*Dnevna doza kod odraslih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega

Kod bolesnika na hemodijalizi, raspored liječenja ovisi o uvjetima dijalize. Pogledajte također dio 4.4.

Pedijatrijska populacija:

Infekcije uzrokovane visoko osjetljivim organizmima

Preporučuje se doza od 25 do 50 mg/kg tjelesne težine na dan, podijeljena u dvije do četiri jednake doze (jedna doza svakih 6, 8 ili 12 sati).

Infekcije uzrokovane visoko-osjetljivim organizmima

Preporučuje se doza do 100 mg/kg tjelesne težine na dan, podijeljena u tri do četiri jednake doze (jedna doza svakih 6 ili 8 sati).

Nedonošad te dojenčad mlađa od mjesec dana

S obzirom da sigurnost primjene u djece i dojenčadi mlađe od mjesec dana nije ustanovljena, ne preporučuje se primjena cefazolina kod tih bolesnika. Pogledajte također dio 4.4.

Smjernice za pedijatrijsko doziranje

Tjelesna težina	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Doza svakih 12 sati pri doziranju 25 mg/kg tjelesne težine po danu kao 2 podijeljene doze	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Doza svakih 8 sati pri doziranju 25 mg/kg tjelesne težine po danu kao 3 podijeljene doze	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Doza svakih 6 sati pri doziranju 25 mg/kg tjelesne težine po danu kao 4 podijeljene doze	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Doza svakih 12 sati pri doziranju 50 mg/kg tjelesne težine po danu kao 2 podijeljene doze	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
Doza svakih 8 sati pri doziranju 50 mg/kg tjelesne težine po danu kao 3 podijeljene doze	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Doza svakih 6 sati pri doziranju 50 mg/kg tjelesne težine po danu kao 4 podijeljene doze	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Doza svakih 8 sati pri doziranju 100 mg/kg tjelesne težine po danu kao 3 podijeljene doze	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
Doza svakih 6 sati pri doziranju 100 mg/kg tjelesne težine po danu kao 4 podijeljene doze	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Pedijatrijski bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Potrebno je dati odgovarajuću dozu. Naknadne doze treba prilagoditi prema stupnju oštećenja bubrega, težine infekcije i osjetljivosti patogena.

Kod djece s blagim oštećenjem (klirens kreatinina 70 do 40 ml/min), dostatno je 60% normalne dnevne doze podijeljeno u dvije pojedinačne doze svakih 12 sati.

Kod djece s umjerenim oštećenjem (klirens kreatinina 40 do 20 ml/min), dostatno je 25% normalne dnevne doze podijeljeno u dvije pojedinačne doze svakih 12 sati.

Kod djece s teškim oštećenjem (klirens kreatinina 20 do 5 ml/min), dostatno je 10% normalne dnevne doze podijeljeno u dvije pojedinačne doze svakih 24 sati.

Sve ove smjernice vrijede nakon primjene početne doze. Pogledajte također dio 4.4.

Stariji bolesnici:

Kod starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doziranja.

Trajanje liječenja:

Trajanje liječenja varira ovisno o tijeku bolesti.

Način primjene

Cefazolin Qilu može se primijeniti dubokom intramuskularnom injekcijom, sporom intravenskom injekcijom (IV) ili sporom intravenskom infuzijom.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, dobivena otopina nikada se ne smije primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.3). Vidjeti informacije sadržane u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain, osobito kontraindikacije.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na cefazolinnatrij.
- Anamneza teških reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (peniciline, monobaktame i karbapeneme).

Kontraindikacije za primjenu lidokaina moraju se isključiti prije intramuskularne injekcije cefazolina ukoliko se kao otapalo koristi otopina lidokaina (vidjeti dio 4.4). Vidjeti informacije sadržane u Sažetku

opisa svojstava lijeka za lidokain, osobito kontraindikacije. Otopine cefazolina koje sadrže lidokain nikada se ne smiju primijeniti intravenski.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*Preosjetljivost*

Prije početka terapije potrebno je ustanoviti da bolesnik nema prethodnu preosjetljivost nakon primjene cefalosporina, penicilina ili drugih lijekova.

Cefazolin treba primijeniti s oprezom u bolesnika koji su skloni alergijama. Zabilježene su križne reakcije između penicilina i cefalosporina.

Kao i sa svim beta-laktamskim antibioticima, manje često prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti uključujući fatalni ishod. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti mora se odmah prekinuti liječenje cefazolinom i uvesti odgovarajuće mjere hitnog liječenja. Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na cefazolin, neki drugi cefalosporin ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Cefazolin treba primjenjivati oprezno u bolesnika s anamnezom reakcija preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike, a koje su kategorizirane kao ne-ozbiljne.

Pseudomembranski kolitis povezan s antibiotikom

U slučaju teškog i perzistentnog proljeva potrebno je razmotriti mogućnost pseudomembranskog klitisa povezanog s antibiotikom. Ovo stanje može biti opasno po život te stoga liječenje cefazolinom treba odmah prekinuti te primijeniti odgovarajuću terapiju; antiperistaltički agensi su kontraindicirani. Pogledajte također dio 4.8.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega, dozu i/ili učestalost treba prilagoditi stupnju bubrežne disfunkcije (vidjeti dio 4.2). Iako cefazolin rijetko uzrokuje bubrežnu disfunkciju, preporučuje se nadzor bubrežne funkcije posebice kod teško bolesnih bolesnika koji primaju maksimalne doze te kod bolesnika koji istodobno primaju potencijalno nefrotoksične agense poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemid).

Intratekalna primjena

Nije za intratekalnu primjenu. Teška intoksikacija središnjeg živčanog sustava (uključujući konvulzije) prijavljena je nakon intratekalne primjene cefazolina.

Rezistencija bakterija i superinfekcije

Dugoročno liječenje cefazolinom može rezultirati bakterijama koje su otporne na cefazolin. Bolesnike treba pomno nadzirati na potencijalne superinfekcije. Ako se iste pojave, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Poremećaji koagulacije

Liječenje cefazolinom može dovesti do poremećaja koagulacije u iznimnim slučajevima. Faktori rizika su manjak vitamina K kod bolesnika ili učinak ostalih koagulacijskih mehanizama (parenteralna prehrana, neishranjenost, oštećena funkcija jetre i bubrega, trombocitopenija). Zgrušavanje krvi može također biti oštećeno u slučaju pridruženih bolesti (hemofilija, čirevi želuca i dvanaesnika) koji mogu uzrokovati ili pogoršati krvarenje. Stoga, bolesnike s tim stanjima treba nadzirati na njihovo protrombinsko vrijeme. Ako postoji značajna redukcija vitamina K, potrebno je primijeniti suplement vitamina K (10 mg/tjednu).

Hipertenzija ili zatajanje srca

Kod bolesnika s hipertenzijom ili zatajanjem srca, potrebno je uzeti u obzir sadržaj natrija u otopini za injekciju.

Primjena lidokaina

Ako se kao otapalo koristi otopina lidokaina, otopine cefazolina smiju se primijeniti samo intramuskularnom injekcijom. Prije primjene moraju se razmotriti kontraindikacije za primjenu lidokaina, upozorenja i druge relevantne informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain (vidjeti dio 4.3).

Otopina lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

Pedijatrijska populacija

Nedonoščad te dojenčad mlađa od mjesec dana

Cefazolin se ne smije davati nedonoščadi te dojenčadi mlađoj od mjesec dana jer do danas nema odgovarajućeg relevantnog iskustva.

Ovaj lijek sadrži 50,6 mg natrija po bočici, što odgovara 2,53% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Uzeti u obzir kod bolesnika na prehrani s niskim udjelom natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antibiotici

Treba uzeti u obzir mogućnost antagonističkih učinaka uočenih *in vitro* s antibioticima s bakteriostatskim djelovanjem (npr. s tetraciklinima, sulfonamidima, eritromicinom, kloramfenikolom) kada se ti antibiotici primjenjuju istodobno s cefazolinom.

Probenecid

Bubrežni klirens cefazolina je smanjen uz istodobnu primjenu probenecida.

Vitamin K1

Neki cefalosporini poput cefamandola, cefazolina i cefotetana mogu uzrokovati interferenciju u metabolizmu vitamina K1, posebice u slučajevima nedostatka vitamina K1. To može zahtijevati nadomještanje vitamina K1.

Antikoagulansi

Cefalosporini mogu u vrlo rijetkim slučajevima uzrokovati poremećaje koagulacije (dio 4.4). Tijekom istodobne primjene antikoagulansa (npr. varfarina ili heparina) u visokim dozama, potrebno je pratiti parametre koagulacije. U velikom broju slučajeva, prijavljen je porast aktivnosti koagulansa kod bolesnika koji primaju antibiotike. Infekcija i upala, dob i opći status bolesnika vjerojatno će predstavljati faktore rizika.

Pod tim okolnostima, teško je utvrditi koju ulogu igra zarazna bolest te njeno liječenje kad se pojavi neravnoteža INR-a. Međutim, neke klase antibiotika više su implicirane posebice fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol te neki cefalosporini.

Nefrotoksične tvari

Ne može se isključiti da je nefrotoksični učinak antibiotika (npr. Aminoglikozida, kolistina, polimiksina B), kontrastnih sredstava koji sadrže jod, spojeva organske platine, visokih doza metotreksata, nekih antivirusnih lijekova (npr. aciklovira, foskarneta), pentamidina, ciklosporina, takrolimusa te diuretika (npr. furosevida) povećan.

Kod istodobne primjene cefazolinom, testovi bubrežne funkcije moraju se pažljivo pratiti.

Laboratorijski testovi

Kod laboratorijskih testova, može postojati lažno pozitivna reakcija na glukozu u mokraći kada se koristi Benedictova ili Fehlingova otopina kod bolesnika liječenih cefazolinom. Cefazolin nema učinka na enzimatska mjerenja glukoze u urinu.

Indirektni i direktni Coombsov test također može dati lažno pozitivne rezultate. To se može primjenjivati na novorođenčad čije su majke primale cefalosporine.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Cefazolin Qilu smije se primjenjivati u trudnoći posebice tijekom prvog tromjesečja nakon pažljive procjene koristi i rizika jer nema dostatnog iskustva, a cefazolin prolazi posteljicu. Poželjno je po mogućnosti izbjegavati primjenu cefazolina tijekom trudnoće osim ako to nije prijeko potrebno.

Dojenje

Cefazolin se izlučuje u majčino mlijeko pri niskim koncentracijama te se stoga smije koristiti samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika. Ako se pojave proljev ili kandidijaza u nedonoščeta tijekom dojenja, majka ne smije dojiti dojenče tijekom liječenja ili liječenje treba prekinuti.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cefazolin Qilu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (vidjeti također dio 4.8 Nuspojave) koje mogu utjecati na sposobnost vožnje i upravljanja strojevima.

4.8. Nuspojave

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalosti nuspojave kategorizirane su kao:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$);
manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$);
rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$);
vrlo rijetko ($< 1/10.000$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalosti	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	Oralna kandidijaza
	Rijetko	Genitalna kandidijaza (monolijaza), vaginitis. Kao i s bilo kojim antibiotikom, produljena primjena može uzrokovati prekomjerni rast neosjetljivih bakterija. Kao i s bilo kojim antibiotikom, produljena primjena može uzrokovati prekomjerni rast neosjetljivih bakterija.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, granulocitopenija, neutropenija, trombocitopenija, leukocitoza, granulocitoza, monocitoza, limfocitopenija, bazofilija te eozinofilija uočene su u krvnoj slici. Ti su učinci rijetki i reverzibilni.
	Vrlo rijetko	Poremećaji koagulacije (zgrušavanja krvi) s posljedičnim krvarenjem (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Pireksija
	Vrlo rijetko	Anafilaktički šok (oticanje grkljana sa suženjem dišnih puteva, povećanim brojem srčanih otkucaja, kratkoćom daha, padom krvnog tlaka, natečenim jezikom, analnim pruritusom, genitalnim pruritusom te edemom lica)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hiperglikemija, hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Napadaji (kod bolesnika s disfunkcijom bubrega liječenih s neodgovarajuće visokim dozama).
	Rijetko	Omaglica
Krvožilni poremećaji	Manje često	Tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Rijetko	Pleuralni izljev, dispneja ili respiratorni distres, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina, povraćanje, proljev
	Rijetko	Anoreksija
	Vrlo rijetko	Pseudomembranozni kolitis (ova se komplikacija mora odmah liječiti ako je proljev povezan s terapijom antibioticima.)
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Prolazni porast aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaze ili alkalne fosfataze, gama-glutamil transferaze, bilirubina i/ili laktat dehidrogenaze, prolazni hepatitis i prolazna kolestatska žutica.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Eritem, multiformni eritem, urtikarija, angioedem
	Rijetko	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

H A L M E D
16 - 03 - 2023
ODOBRENO

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Nefrotoksičnost, intersticijski nefritis, nedefinirana nefropatija, proteinurija, prolazno povišenje uree u krvi (BUN), obično kod bolesnika istodobno liječenih s drugim potencijalnim nefrotoksičnim agensima.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	Vuvlovaginalni pruritus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol na mjestu intramuskularne injekcije, ponekad s otvrdnućem.
	Rijetko	Slabost, umor, bol u prsima

Potrebno se obratiti liječniku u slučaju teškog i ustrajnog proljeva tijekom ili nakon liječenja cefazolinom jer takav proljev može biti simptom ozbiljne bolesti (pseudomembranoznog kolitisa) koji se mora odmah liječiti. Bolesnici ne smiju ni pod kojim okolnostima uzimati antiperistaltičke lijekove za samoliječenje (vidjeti dio 4.4).

Produljena uporaba cefalosporina može rezultirati prekomjernim rastom bakterija otpornih na cefazolin, posebice sojeva *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* i *Candida*. To može uzrokovati superinfekcije ili potencijalnu kolonizaciju s rezistentnim organizmima ili kvascima (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja

Prolazni porast AST, ALT, uree u krvi te alkalne fosfataze bez kliničkog dokaza oštećenja bubrega ili jetre.

Podaci na životinjama pokazali su da cefazolin ima potencijalni nefrotoksični učinak. Iako to nije dokazano na ljudima, tu mogućnost treba uzeti u obzir, posebice kod bolesnika koji primaju visoke doze tijekom produljenog razdoblja. U rijetkim slučajevima prijavljeni su intersticijski nefritis i nespecificirana nefropatija. Zahvaćeni bolesnici bili su ozbiljno bolesni te su primali nekoliko lijekova. Uloga cefazolina u razvoju intersticijskog nefritisa ili drugih nefropatija nije ustvrđena.

U rijetkim slučajevima, tijekom liječenja je prijavljeno sljedeće:

- Smanjene razine hemoglobina i/ili hematokrita, anemija, agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija i hemolitička anemija.

Sljedeći su slučajevi prijavljeni tijekom liječenja određenim cefalosporinima:

- Noćne more, omaglica, hiperaktivnost, nervoza ili tjeskoba, nesanica, slabost, navale vrućine, oštećen vid boja, konfuzija i epileptička aktivnost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Predoziranje može uzrokovati bol, upalne reakcije i flebitis na mjestu injekcije. Parenteralna primjena visokih doza cefalosporina može uzrokovati omaglicu, paresteziju i glavobolju. Nakon predoziranja cefalosporinima, mogu se javiti konvulzije posebice u bolesnika s bolesti bubrega.

Nakon predoziranja, mogu se javiti sljedeće abnormalne laboratorijske vrijednosti: porast razine kreatinina, uree u krvi, jetrenih enzima i bilirubina, pozitivan Coombsov test, trombocitemija te trombocitopenija, eozinofilija, leukopenija te produljeno protrombinsko vrijeme.

Liječenje predoziranja

U slučaju konvulzija potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. Može biti indicirano liječenje antiepilepticima. Potrebno je pomno pratiti vitalne tjelesne funkcije i parametre. U slučaju teškog predoziranja kada bolesnik više ne odgovara na druge terapije, može bit učinkovita hemodijaliza s hemoperfuzijom iako to nije dokazano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini I. generacije.

ATK oznaka: J01DB04

Mehanizam djelovanja

Svi cefalosporini (beta-laktamski antibiotici) inhibiraju sintezu stanične stijenke te su selektivni inhibitori sinteze peptidoglikana. Prvi korak je vezivanje lijeka na stanične receptore (proteine za vezivanje penicilina). Nakon ovog vezivanja, blokirana je reakcija transpeptidaze te je inhibirana sinteza peptidoglikana. To uzrokuje lizu bakterija.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Za cefalosporine se pokazalo da je najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički indeks koji je povezan s djelotvornosti *in vivo* postotak intervala doziranja tijekom kojeg razina nevezanog cefazolina u serumu nadmašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) cefazolina za ciljne mikroorganizme (tj. %T>MIK).

Mehanizam rezistencije

Beta-laktamski antibiotici sadrže takozvani beta-laktamski prsten koji je ključan za antimikrobni učinak. Ako dođe do cijepanja ovog prstena i, on gubi svoja antibiotska svojstva. Različite bakterije imaju enzime (beta-laktamaze) koji mogu cijepati ovaj prsten, pa tako postaju otporni na ovu vrstu antibiotika.

Kao i sa svim cefalosporinima te drugim beta-laktamskim antibioticima, skupine bakterija mogu steći različite mehanizme rezistencije: promjene u cilju (proteini koji vežu penicilin, PBP-ovi), enzimatska degradacija središnje strukture od strane beta-laktamaza te promijenjeni pristup cilju. Postoji ukrižena rezistencija između cefalosporina i penicilina. Gram-negativni mikroorganizmi poput *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp i *Providencia* spp sadrže inducibilne beta-laktamaze vezane za kromosome; njih treba smatrati rezistentnim na cefazolin usprkos *in vitro* osjetljivosti.

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je uspostavilo Europsko povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antibiotike (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST v.11.0):

Patogen	Granične vrijednosti (mg/L)	
	S	R
Staphylococcus spp.	Napomena ¹	Napomena ¹
Streptococcus spp. skupine A, B, C i G	Napomena ²	Napomena ²
PK-PD granične vrijednosti nisu povezane s vrstom)	≤ 1	> 2

S= osjetljiv, R=otporan.

¹O osjetljivost stafilokoka na cefalosporine zaključuje se na temelju osjetljivosti na cefotoksin.

² O osjetljivosti skupina streptokoka A, B i C na cefalosporine zaključuje se na temelju osjetljivosti na

benzilpenicilin.

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije na određene sojeve može varirati ovisno o zemljopisnoj lokaciji te vremenu testiranja. Stoga je poželjna informacija o lokalnoj rezistenciji posebice kod liječenja teških infekcija. Ako je zbog lokalne rezistencije upitna djelotvornost, potrebno je tražiti savjet stručnjaka.

Uobičajeno osjetljive vrste
<u>Gram pozitivni</u> <i>Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)</i>
Vrste kod kojih stečena otpornost može predstavljati problem
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus spp. Beta-hemolitički skupine A, B, C i G Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes) Morganella morganii</i> <i>Proteus stuartii Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus, na meticilin otporan, indol-pozitivni Proteus spp Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Intramuskularna primjena:

U humanoj farmakologiji serumske razine cefazolina te trajanje djelovanja nakon intramuskularne primjene dani su u sljedećoj tablici.

Doza (g)	Koncentracija u serumu ($\mu\text{g/mL}$)					
	30 min	1 sat	2 sat	4 sat	6 sat	8 sat
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1,0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*- Prosječna vrijednost iz dva ispitivanja

Intravenska primjena:

Nakon neprekidne intravenske infuzije (na zdravim dobrovoljcima) cefazolina pri dozi od 3,5 mg/kg tijekom sat vremena, nakon čega slijedi doza od 1,5 mg/kg sljedeća 2 sata, u trećem satu uočene su serumske razine od otprilike 28 mg/ml.

Prosječne serumske koncentracije postignute nakon intravenske primjene pojedinačne doze od 1 g prikazane su sljedećoj tablici.

Koncentracija u serumu ($\mu\text{g/mL}$)					
5 min	15 min	30 min	1 sat	2 sat	4 sat
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Cefazolin ima prosječni poluvijek od 1,8 sati koji se može povećati i za 15 do 30 sati u slučajevima teške bubrežne disfunkcije te može biti viši u slučaju anurije.

Vršne plazmatske koncentracije su 63,6 mg/ml te 188, 4 mg/ml koje se postižu nakon sat do dva neprekidne intravenske infuzije pri dozi od 1 g. Poluvijek je 100 minuta.

Kad se cefazolin primjenjuje bolesnicima bez opstrukcije žuči, koncentracije koje se javljaju u tkivu žučne vrećice i žuči uvelike premašuju serumske razine .

Cefazolin lako prelazi placentalnu barijeru. Količine cefazolina u majčinom mlijeku su niske.

Stopa vezivanja za proteine je 85-90% za humani serum pod fiziološkim uvjetima. Difuzija cefazolina u cerebrospinalnu tekućinu je niska.

Biotransformacija

Cefazolin se ne metabolizira.

Eliminacija

Cefazolin se uglavnom izlučujen urinom, a mali postotak preko žuči. Nakon intramuskularne injekcije od 500 mg, 56 do 89% primijenjene doze eliminira se putem bubrega unutar 6 sati te 80% do gotovo 100% unutar 24 sata. Nakon intramuskularne primjene 500 mg odnosno 1 g cefazolina, postižu se vršne koncentracije u urinu od više od 1000 odnosno više od 4000 µg/ml.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti

Akutna toksičnost cefazolina je niska.

Opetovana primjena cefazolina psima i štakorima putem različitih puteva primjene injekcije tijekom razdoblja od 1 do 6 mjeseci nije pokazala značajne učinke na biokemijske i hematološke vrijednosti. Bubrežna toksičnost uočena je nakon opetovanih doza u kunića, ali ne kod pasa i štakora. Cefazolin nije pokazao teratogenu ili embriotoksičnu aktivnost. Nisu dostupna ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvoreno pakiranje: 2 godine

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 12 sati na temperaturi do 25°C i do 14 sati na temperaturi od 2°C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološkog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika te ne bi smjeli premašiti prethodno navedena vremena za kemijsku i fizikalnu stabilnost tijekom primjene.

6.4. Posebne mjere čuvanja

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 10 ml (vapnenačko staklo tipa II) s čepom od butilne gume od 20 mm obloženim filmom te kombiniranim zatvaračem od aluminijske i plastike.

Veličine pakiranja: 1, 10 i 100 bočica po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

Cefazolin Qilu je sterilni prašak te se mora razrijediti prije uporabe na bolesnicima. Volumen otapala upotrijebljenog za otapanje ovisi o putu primjene.

Dodajte preporučeni volumen otopine za rekonstituciju te dobro protresite sve dok se sadržaj bočice ne otopi u cijelosti. Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smiju se koristiti samo bistrine otopine, praktički bez čestica.

Otopina Cefazolin Qilu priprema se neposredno prije injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Intramuskularna injekcija

Cefazolin Qilu 1 g općenito se otapa u 2,5 ml vode za injekciju (oko 330 mg/ml) ili u 4 ml 0,5%-tne otopine lidokaina (oko 250 mg/ml). Protresite bočicu dok se sadržaj ne otopi u cijelosti te primijenite dubokom intramuskularnom injekcijom.

Intravenska primjena

Intravenska injekcija

Cefazolin Qilu 1 g treba injicirati polakokroz 3 do 5 minuta (nikada kraće od 3 minute), izravno u venu ili u liniju intravenske infuzije.

Tablica za rekonstituciju za intravensku injekciju

Sadržaj po bočici	Minimalna količina otapala koju treba dodati	Približna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Intravenska infuzija:

Cefazolin Qilu 1 g može se primjenjivati kao neprekidna infuzija ili povremena infuzija.

Cefazolin Qilu 1 g otapa se u 2,5 ml vode za injekciju. Nakon rekonstitucije, razrijedite otopinu cefazolina s 50 ml do 100 ml sljedećih kompatibilnih otopina:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju,
- Ringerova otopina laktata s 50 mg/ml (5%) glukoze,
- 50 mg/ml (5%) ili 100 mg/ml (10%) otopina glukoze,
- Ringerova otopina,
- 50 mg/ml (5%) otopine glukoze i 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida (ili 4,5 mg/ml (0,45%) otopine natrijeva klorida s 50 mg/ml (5%) otopine glukoze ili 2 mg/ml (0,2%) otopine natrijeva klorida s 50 mg/ml (5%) otopine glukoze),
- Ringerova otopina laktata,
- voda za injekcije s 50 mg/ml (5%) ili 100 mg/ml (10%) otopine invertnog šećera.

- voda za injekcije

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40
planta 8, 28046 – Madrid
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-572695905

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

16. ožujka 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-