

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cefazolin Alpha-Medical 1g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 g cefazolina u obliku cefazolinnatrija.

Sadržaj natrija: 2,2 mmol (ili 50,61 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju (i.v. ili i.m.). Sterilni prašak bijele do žućkaste boje, vrlo higroskopan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cefazolin Alpha-Medical namijenjen je za liječenje infekcija u odraslih i djece starije od mjesec dana (vidjeti dio 4.2 i 4.4) uzrokovanih bakterijama osjetljivim na cefazolin (vidjeti dio 5.1):

- Infekcije dišnog sustava uzrokovane navedenim uzročnicima: *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Staph. aureus* (penicilin-osjetljiva i penicilin-rezistentna) i beta-hemolitička streptokokna skupina A.
- Urinarne i genitalne infekcije uzrokovane slijedećim bakterijama: *Escherichia coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella*.
- Infekcije bilijarnog trakta uzrokovane: *E. coli*, raznim streptokoknim sojevima, *P. mirabilis*, *Klebsiella* i *Staph. aureus*.
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane: *Staph. aureus* (penicilin-osjetljivi i penicilin-rezistentni), beta-hemolitička skupina A streptokoka i drugi streptokokni sojevi.
- Infekcije kostiju i zglobova koje uzrokuje *Staph. aureus*.
- Septikemija uzrokovana slijedećim sojevima: *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* (penicilin-osjetljivi i penicilin rezistentni), *P. mirabilis*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*.
- Endokarditis uzrokovan: *Staph. aureus* (penicilin-osjetljivi i penicilin-rezistentni) i beta-hemolitički streptokok skupine A.
- Perioperativna profilaksa: preoperativna, intraoperativna i postoperativna profilaksa kako bi se smanjila učestalost određenih postoperativnih infekcija u bolesnika s operacijama koje su klasificirane kao rizične ili potencijalno rizične za nastanak infekcije.

Treba razmotriti službene smjernice o pravilnoj uporabi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza, način primjene i intervali primjene određuju se prema težini infekcije, osjetljivosti utvrđenih uzročnika i stanju bolesnika (npr. funkcija bubrega).

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina s normalnom funkcijom bubrega

Infekcije uzrokovane vrlo osjetljivim patogenima:

Preporučena doza kod odraslih je 1 g do 2 g dnevno, u dvije ili tri jednake doze (jedna doza svakih 8 do 12 sati).

Infekcije uzrokovane manje osjetljivim patogenima:

Preporučena doza je 3 g do 4 g dnevno, u tri ili četiri jednake doze (jedna doza svakih 6 do 8 sati).

Kod teških i po život opasnih infekcija, doze od 6 do 12 g dnevno mogu se dati u tri ili četiri jednake doze (jedna doza svakih 6 do 8 sati).

Za perioperativnu profilaksu preporučuju se sljedeće doze za odrasle i adolescente:

- 1 g i.v. ili i.m. 30 minuta do 1 sat prije početka operacije
- za dulje kirurške postupke (npr., 2 sata ili više) 0,5 g do 1 g i.v. ili i.m. tijekom operacije (ovisno o trajanju operacije)
- 0,5 g do 1 g i.v. ili i.m. svakih 6 do 8 sati tijekom 24 sata postoperativno ili za operacije gdje bi infekcija predstavljala poseban rizik tijekom razdoblja od 3 do 5 dana.

Važno je da se preoperativna doza primjeni na vrijeme (30 minuta do 1 sat prije početka kirurškog zahvata), tako da tijekom operacije odgovarajuće razine antibiotika budu prisutne u serumu i tkivu. Osim toga, ako postoji rizik od infekcije, Cefazolin Alpha-Medical treba primjenjivati u odgovarajućim intervalima tijekom kirurškog zahvata kako bi se osigurala dostatna razina antibiotika u serumu i tkivima.

Odrasli bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Odraslim osobama s oštećenom bubrežnom funkcijom može biti potrebno smanjiti dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje. Takvo smanjenje doze trebalo bi ovisiti o određivanju razine lijeka u krvi. Ako to nije moguće, doziranje se može odrediti klirensom kreatinina.

U slučaju oštećenja bubrega treba dati preporučenu početnu dozu. Kod određivanja slijedećih doza treba uzeti u obzir stupanj oštećenja bubrega, ozbiljnost infekcije i osjetljivost patogena.

Kod bolesnika na hemodijalizi režim liječenja ovisi o uvjetima dijalize. Vidjeti također dio 4.4.

Klirens kreatinina (ml/min)	Kreatinin u serumu (mg/100 ml)	Dnevna doza	Razmak između doza
≥ 55	≤ 1,5	normalna	nepromijenjen
35-54	1,6-3,0	normalna	najmanje 8 sati
11-34	3,1-4,5	polo normalne doze	12 sati
≤ 10	≥ 4,6	polo normalne doze	između 18 i 24 sata

Dojenčad (starija od mjesec dana) i djeca do 12 godina starosti

Ukupna dnevna doza od 25-50 mg/kg tjelesne težine, ravnomjerno raspoređena u 3 do 4 pojedinačne doze djeluje protiv umjerenih do teških infekcija.

Za teške infekcije ukupna dnevna doza može se povećati do 100 mg/kg tjelesne težine.

Djeca s oštećenom funkcijom bubrega

Djeci s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je smanjiti dozu (kao kod odraslih) kako bi se izbjeglo nakupljanje. Takvo smanjenje doze treba ovisiti o određivanju razine lijeka u krvi. Ako to nije moguće, doza se može odrediti klirensom kreatinina prema sljedećim smjernicama. U slučaju oštećenja bubrega treba dati preporučenu početnu dozu. Kod određivanja slijedećih doza treba uzeti u obzir stupanj oštećenja bubrega, ozbiljnost infekcije i osjetljivost patogena.

Klirens kreatinina (ml/min)	Postotak uobičajene dnevne doze
70-40	60% u dvije doze
40-20	25% u dvije doze
20-5	10% u dvije doze

Nedonošćad i djeca mlađa od 1 mjeseca

Budući da nije dokazana sigurnost primjene lijeka u nedonošćadi i djece do jednog mjeseca starosti, uporaba cefazolina u ovih bolesnika nije preporučljiva. Vidjeti također dio 4.4.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom nije potrebno prilagoditi dozu.

Način primjene

Pripremljena otopina se primjenjuje duboko intramuskularno ili intravenski.

Ne smije se koristiti više od 500 mg cefazolina za jednu intramuskularnu primjenu.

Cefazolin Alpha-Medical za intramuskularnu primjenu ne smije se davati intravenski ukoliko se dodao lokalni anestetik.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefazolin ili druge cefalosporinske antibiotike.

Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju prethodne akutne i/ili teške reakcije preosjetljivosti na peniciline ili bilo koju drugu vrstu β -laktamskih antibiotika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Potreban je poseban oprez kod bolesnika s alergijskom dijatezom, s bronhijalnom astmom ili peludnom groznicom. Prije uporabe cefazolina potrebno je preispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na druge beta-laktame (peniciline ili cefalosporine).

U bolesnika koji pokazuju alergijske reakcije, treba prekinuti primjenu lijeka i započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju. Potrebno je obratiti pozornost na unakrsnu alergiju s drugim cefalosporinima i povremene unakrsne alergije s penicilinima. Ako je poznata preosjetljivost na penicilin, treba uzeti u obzir unakrsnu reaktivnost s drugim beta-laktamima, npr. cefalosporinima.

Tijekom liječenja cefazolinom, rijetko se mogu javiti poremećaji zgrušavanja krvi. Ugroženi su bolesnici s faktorima rizika koji dovode do nedostatka vitamina K ili utječu na druge mehanizme zgrušavanja krvi (parenteralna prehrana, pothranjenost, oštećenje jetre i bubrega, trombocitopenija). Isto vrijedi i za popratne bolesti (kao što su hemofilija, želučani i crijevni čirevi), koje mogu potaknuti ili pojačati krvarenje. U tim slučajevima potrebno je kontrolirati protrombinsko vrijeme i, ako je skraćeno, započeti terapiju vitaminom K (10 mg tjedno).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Slučajevi kolitisa povezanog s antibioticima zabilježeni su u gotovo svih antibiotika i njihova ozbiljnost može biti blaga do po život opasna (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno imati na umu ovu dijagnozu u bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s antibioticima, uporabu cefazolina treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju pod nadzorom liječnika. U ovom slučaju anti-peristaltički lijekovi su kontraindicirani.

Kod produljene uporabe cefazolina, neosjetljivi patogeni mogu postati prevladavajući. Stoga je neophodno pomno pratiti bolesnika. Ako se tijekom liječenja pojavi superinfekcija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

U slučajevima teškog oštećenja bubrega s vrijednosti glomerularne filtracije ispod 55 ml/min, očekuje se nakupljanje cefazolina te se stoga doza lijeka treba smanjiti ili se interval doziranja treba produljiti (vidjeti dio 4.2).

Cefazolin nije prikladan za liječenje meningitisa zbog loše infiltracije u cerebrospinalnu tekućinu.

Dugotrajna ili visoka doza terapije

Tijekom dugotrajnog ili liječenja visokim dozama cefazolina preporuča se povremeno testiranje funkcija organa, uključujući funkciju bubrega, jetre te hematopoetske funkcije. Prijavljeni su povišeni jetreni enzimi i promjene u krvnim stanicama (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s hipertenzijom ili zatajenjem srca mora se uzeti u obzir sadržaj natrija u otopini za injekcije.

Cefazolin se ne smije davati nedonoščadi i novorođenčadi do jednog mjeseca starosti zbog nedostatka iskustva u primjeni i sigurnosti primjene.

Laboratorijski testovi

Laboratorijsko ispitivanje može dovesti do lažno pozitivne reakcije na glukozu u mokraći kada se koristi Benedictov reagens, Fehlingova otopina ili Clinitest tablete, no ne i kada se koriste enzimске metode određivanja glukoze.

Indirektni i izravni Coombs-ov test također mogu biti lažno pozitivni. To može biti slučaj i kod novorođenčadi čije su majke prije poroda primale cefalosporine.

Cefazolin se ne smije primjeniti intratekalno. Nakon intratekalne primjene cefazolina zabilježena je teška intoksikacija središnjeg živčanog sustava (uključujući konvulzije).

Ovaj lijek sadrži 50,61 mg **natrija** po bočici, što odgovara 2,53 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ako bolesnik treba slijediti dijete s malo natrija, to treba uzeti u obzir.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena

Antibiotici

Cefazolin se ne smije davati istodobno s bakteriostaticima. (npr. tetraciklini, sulfonamidi, eritromicin, kloramfenikol) jer su u in vitro testovima opaženi antagonistički učinci.

Ne preporučuje se istodobna primjena

Probenecid

Kod istodobne primjene probenecida, bubrežni klirens cefazolina će biti smanjen.

Preporuča se oprez kod istodobne primjene

Antikoagransi

U vrlo rijetkim slučajevima, cefalosporini mogu uzrokovati poremećaje zgrušavanja krvi (vidjeti dio 4.4). Ako se također daju oralni antikoagulasi ili visoke doze heparina, moraju se pratiti vrijednosti koagulacije.

Nefrotoksični lijekovi

Ne može se u cijelosti isključiti povećana mogućnost oštećenja bubrega ukoliko se istodobno s cefazolinom koriste neki antibiotici (npr. aminoglikozidi, kolistin, polimiksin B) ili diuretici (npr. furosemid). Pri istovremenoj primjeni s cefazolinom treba pažljivo pratiti pokazatelje bubrežnih funkcija.

Vitamin K1

Neki cefalosporini, kao što su cefamandol, cefazolin i cefotetan, mogu ometati metabolizam vitamina K1, osobito u slučajevima nedostatka vitamina K1. Stoga može biti potrebno nadomjestiti vitamin K1.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno iskustva u primjeni cefazolina tijekom trudnoće u ljudi. Cefazolin se stoga treba koristiti tijekom trudnoće tek nakon pažljive procjene rizika i koristi. To osobito vrijedi za prvo tromjesečje trudnoće.

Dojenje

Cefazolin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojenčadi hranjene majčinim mlijekom može se javiti senzibilizacija, poremećaj crijevne flore i predispozicija za infekcije s Candidom. U tim slučajevima liječenje treba prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, cefazolin može izazvati nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavicu) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije					dugotrajno liječenje ili ponavljana primjena može dovesti do superinfekcije ili kolonizacije rezistentnim bakterijama ili gljivama (Ornithiasis, Moniliasis vaginalis)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija, agranulocitoza, hemolitička anemija,	poremećaji zgrušavanja krvi, krvarenje*		

Poremećaji imunološkog sustava	alergijske kožne reakcije poput eritema, urtikarija i svrbeži	ozbiljne reakcije preosjetljivosti poput angioneurotskog edema i vrućice uzrokovane lijekom		po život opasni anafilaktički šok**	
Poremećaji živčanog sustava					glavobolja, vrtoglavica, parestezija, CNS agitacija, mioklonus, grčevi §
Gastrointestinalni poremećaji	proljevanje, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, nadutost, bol u abdomenu #				pseudomembranozni kolitis
Poremećaji jetre i žuči		blagi, privremeni porast AST, ALT i alkalne fosfataze		reverzibilni hepatitis i kolestatska žutica	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			intersticijalni nefritis i druge bolesti bubrega§		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		flebitis, tromboflebitis			

* Rizični pacijenti su oni s faktorima rizika koji vode nedostaku vitamina K ili drugim mehanizmima zgrušavanja krvi, kao i pacijenti sa stanjima koja mogu izazvati ili pogoršati krvarenje.

** Stanja koja mogu zahtijevati hitno reagiranje.

§Osobito u slučaju predoziranja ili neprimjerne doze kod bubrežne insuficijencije.

U većini slučajeva simptomi su blagi, što često nestaje tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja.

+ U slučaju teškog i trajnog proljeva tijekom ili nakon liječenja cefazolinom, potrebno je konzultirati liječnika; proljev može biti simptom ozbiljnog stanja (pseudomembranozni kolitis) koji treba hitno liječenje. Treba osigurati da bolesnici ne koriste istovremeno lijekove koji utječu na smanjenje peristaltike.

§Uglavnom kod ozbiljnih bolesnika koji su primali više lijekova

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 nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Preoziranje

Simptomi

Preoziranje može uzrokovati bol, upalu i flebitis na mjestu ubrizgavanja. Primjena vrlo velikih doza parenteralnih cefalosporina može dovesti do vrtoglavice, parestezije, CNS uzbuđenja, mioklonusa i glavobolje. Nakon preoziranja cefalosporinima mogu se pojaviti konvulzije, osobito u bolesnika s bubrežnim bolestima. Nakon preoziranja, može doći do abnormalnosti u sljedećim laboratorijskim vrijednostima: porast kreatinina, BUN-a, jetrenih enzima i bilirubina, pozitivni coombs test, trombocitoza, trombocitopenija, eozinofilija, leukopenija i produljenje protrombinskog vremena.

Liječenje

Ako se pojave konvulzije, liječenje treba odmah prekinuti. Liječenje antikonvulzivom može biti indicirano. Vitalne funkcije i odgovarajuće laboratorijske vrijednosti moraju se vrlo pažljivo pratiti. U slučaju teškog preoziranja, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije može biti korisna ukoliko bolesnik ne odgovara na drugo liječenje. Međutim, nema odgovarajućih popratnih podataka. Peritonealna dijaliza nije učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cefalosporini I. generacije. Cefazolin je parenteralni beta laktamski antibiotik iz skupine cefalosporina.

ATK oznaka: J01DB04.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja cefazolina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stijenke (u fazi rasta) blokiranjem proteina koji vežu penicilin (PBP), kao što su transpeptidaze. To rezultira baktericidnim učinkom.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Učinkovitost bitno ovisi o dužini vremena tijekom kojeg je razina aktivnog sastojka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) patogena.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na cefazolin može biti posljedica sljedećih mehanizama:

- Inaktivacija beta-laktamazama: cefazolin ima visoku stabilnost prema penicilinzama Gram-pozitivnih bakterija, ali je manje otporan na brojne beta-laktamaze kodirane plazmidima, npr. beta-laktamaze proširenog spektra (ESBLs) ili kromosomski kodirane beta-laktamaze tipa AmpC.
- Smanjeni afinitet PBP-a za cefazolin: stečena rezistencija u pneumokokima i drugim streptokokima je uzrokovana promjenama postojećih PBP-a kao posljedica mutacije. Nasuprot tome, otpornost na stafilokoke rezistentne na meticilin (oksacilin) uzrokovana je stvaranjem dodatnog PBP sa smanjenim afinitetom za cefazolin.
- Neadekvatna penetracija cefazolina kroz vanjsku staničnu stijenku može rezultirati Gram negativnim bakterijama koje ne inhibiraju dovoljno PBP.

Efflux pumpe omogućuju da se cefazolin aktivno transportira iz stanice.

- Djelomična ili potpuna unakrsna rezistencija cefazolina postoji s drugim cefalosporinima i penicilinima.

Granične vrijednosti:

Test osjetljivosti na cefazolin provodi se uobičajenim serijama razrjeđenja. Utvrđene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i otporne bakterije:

EUCAST (Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti)

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
Streptokoki grupe "Viridans"	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Vrijenosti nespecifične za vrste* (iznimka: <i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

* Uglavnom se temelji na farmakokinetici

¹⁾ Za *Staphylococcus* spp. rezultat testa se uzima od oksacilina ili cefoksitina. *Staphylococci* otporni na meticilin (oksacilin) smatraju se otpornima na cefalosporine bez obzira na rezultat testa.

Učestalost stečene rezistencije

Učestalost stečene otpornosti pojedinih vrsta može varirati ovisno o mjestu i vremenu. Stoga su potrebne lokalne informacije o otpornosti bakterija, posebno za adekvatno liječenje teških infekcija. Ako je učinkovitost cefazolina dovedena u pitanje zbog lokalne otpornosti, potrebno je potražiti stručno savjetovanje.

Posebno kod ozbiljnih infekcija ili neuspjelog liječenja važna je mikrobiološka strategija otkrivanja patogena i njegove osjetljivosti na cefazolin.

Učestalost stečene rezistencije u Njemačkoj na temelju podataka iz posljednjih 5 godina iz nacionalnih projekata praćenja rezistencije i kliničkih ispitivanja (od siječnja 2016.):

Pretežito osjetljivi mikroorganizmi
Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem pri uporabi lijeka
Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (srednje osjetljiv na penicilin)
Gram negativni aerobni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Mikroorganizmi s urođenom rezistencijom
Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentni na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (rezistentni na penicilin)
Gram negativni aerobni mikroorganizmi

<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<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>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Nije bilo ažuriranih podataka u trenutku objave tablice. Predložena podjela osjetljivosti mikroorganizama potkrjepljena je literaturnim podacima i preporukama za terapiju.

^s Prirodna osjetljivost većine izolata nalazi se u srednjem rasponu.

⁺ U najmanje jednoj regiji stopa otpornosti je preko 50%.

³ U ambulantnom području stopa otpornosti je <10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske koncentracije (µg/ml) nakon intramuskularne primjene

doza	nakon 1/2 sata	nakon 1 sat	nakon 2 sata	nakon 4 sata	nakon 6 sati	nakon 8 sati
250mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
500mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1g*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*) Prosjek dva mjerenja

Serumske koncentracije (µg/ml) nakon intravenske primjene; 1 g doze

nakon 5 min.	nakon 15min.	nakon 30 min.	nakon 1 sat	nakon 2 sata	nakon 4 sata
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Kada se primjeni i.v., poluživot iznosi približno 1,4 sata.

Apsorpcija

Jednosatna intravenska infuzija od 3,5 mg cefazolina/kg (oko 250 mg), praćena 2-satnom intravenskom infuzijom od 1,5 mg cefazolina/kg (oko 100 mg) rezultirala je stabilnom razinom u serumu od oko 28 µg/ml tijekom trećeg sata.

U bolesnika koji su morali biti podvrgnuti peritonealnoj dijalizi (2 l/h), prosječne razine u serumu nakon administracije otopine od 50 mg/l ili 150 mg/l tijekom 24 sata bile su 10 µg/ml, odnosno 30 µg/ml.

Kada se primjenjuje u dozi od 50 mg/l, srednja najviša vrijednost iznosila je 29 µg/ml (3 pacijenta) ili, kada se primjenjuje u dozi od 150 mg/l, 72 µg/ml (6 bolesnika).

Distribucija

Vežanje za proteine plazme iznosi 65 do 92%, a volumen distribucije je oko 11 l/1,73 m². Kada se cefazolin daje pacijentima bez opstrukcije žučnih puteva, razine u tkivu žučnog mjehura i žuči su značajno veće od razina u serumu. Međutim, ako je prisutna opstrukcija žučnih kanala, tada je koncentracija antibiotika u žučnoj tekućini znatno niža nego u serumu. Difuzija u cerebrospinalnoj tekućini (uključujući meningitis) i u očnoj vodi nije adekvatna.

Cefazolin prolazi kroz upaljenu sinovijalnu membranu, a koncentracija antibiotika u zglobovnom prostoru usporediva je s razinama u serumu.

Cefazolin prelazi placentarnu barijeru i prelazi u krv pupkovine i amnionsku tekućinu. Nalazi se u vrlo niskim koncentracijama u majčinom mlijeku.

Biotransformacija / eliminacija

Cefazolin se izlučuje nepromijenjen urinom, uglavnom glomerularnom filtracijom, a u manjoj mjeri tubularnom sekrecijom. Nakon intramuskularne injekcije od 500 mg, 56% do 89% primijenjene doze eliminirano je bubrezima u roku od šest sati i 80 do gotovo 100% unutar 24 sata. Nakon intramuskularne primjene 500 mg i 1 g cefazolina, postignute su maksimalne koncentracije u urinu: više od 1000 i više od 4000 µg/ml.

Cefazolin se može dijalizirati (hemo- i peritonealna dijaliza). Ekstrakcija za 6-satnu dijalizu je 23%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ili dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdio kancerogeni potencijal. U ispitivanjima reprodukcije na štakorima doze od 500 mg ili 1 g cefazolina/kg tjelesne težine nisu utjecale na reproduktivnu sposobnost ili razvoj fetusa.

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 4.2. (Doziranje i način primjene)

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren: 3 godine.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nakon otvaranja: dokazana je kemijska i fizička stabilnost pripremljene otopine do 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek nakon otvaranja treba odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Pripremljena otopina:

Otopina za i.m. primjenu pripremljena s 0,5% otopinom lidokaina ili vodom za injekcije, koncentracije oko 330 mg/ml: dokazana je kemijska i fizička stabilnost pripremljene otopine do 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek nakon otvaranja treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Otopina za i.v. primjenu koncentracije između 18,8 mg/ml i 125 mg/ml, razrijeđena s 5% otopinom glukoze i 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju ili infuziju: dokazana je kemijska i fizička stabilnost pripravljene otopine do 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek nakon otvaranja treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju u staklenoj bočici od 10 ml, od bezbojnog stakla (vrsti III) s čepom od bromobutilne gume i aluminijskom kapicom.

1 bočica u kutiji,

5 bočica u kutiji,

10 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Koristite samo bistre i bezbojne ili približno bezbojne otopine

Intramuskularna primjena:

1 g cefazolina se obično otopi u 2,5 ml vode za injekcije (oko 330 mg / ml). Dobro protresite do potpunog otapanja.

Intravenska primjena:

Intravenska injekcija

1 g cefazolina se obično potpuno otopi u najmanje 10 ml vode za injekcije. Dobro protresite do potpunog otapanja.

Intravenska infuzija

Sadržaj spremnika otopi se i razrijedi u 5 ml vode za injekciju ili jednoj od sljedećih otopina za infuziju (50-100 ml):

fiziološka otopina, 5 ili 10% otopina glukoze, Ringerova otopina s 5% glukoze, fiziološka otopina s 5% glukoze (ili 0,45% ili 0,2% fiziološka otopina s 5% glukoze), Ringerova otopina laktata, voda za injekcije s 5% ili 10% invertnog šećera, Ringerova otopina.

Otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Ne koristite intratekalno.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10 000 Zagreb

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

HR-H-856846164

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. kolovoza 2024.