

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cefazolin Sandoz 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica Cefazolin Sandoz 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 1 g cefazolina u obliku cefazolinnatrija.

1 bočica sadrži 2,2 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefazolin Sandoz 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju je indiciran u odraslih i djece starije od 1 mjeseca (vidjeti dio 4.2. i 4.4.) za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na cefazolin (vidjeti dio 5.1.):

- infekcije dišnih puteva uzrokovane bakterijama *Staphylococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na penicilin i penicilin-rezistentan) i beta-hemolitičkim streptokokom grupe A
- infekcije urogenitalnog sustava uzrokovane bakterijama *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella*
- infekcije žučovoda uzrokovane bakterijama *Escherichia coli*, različitim sojevima streptokoka, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* i *Staphylococcus aureus*
- infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane bakterijama *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na penicilin i penicilin-rezistentan), beta-hemolitičkim streptokokom grupe A i ostalim sojevima streptokoka
- infekcije kostiju i zglobova uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus*
- septikemije uzrokovane bakterijama *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na penicilin i penicilin-rezistentan), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*
- endokarditis uzrokovan bakterijom *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na penicilin i penicilin-rezistentan) i beta-hemolitičkim streptokokom skupine A
- perioperativna profilaksa – predoperativna, intraoperativna i postoperativna profilaksa radi smanjenja učestalosti postoperativnih infekcija u bolesnika s operacijama koje su klasificirane kao rizične ili potencijalno rizične za nastanak infekcije.

Treba se pridržavati prihvaćenih smjernica (npr. nacionalnih preporuka) o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza, način primjene i interval primjene određuju se ovisno o 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

Uobičajeno doziranje je 1 g do 2 g dnevno podijeljeno u 2 do 3 jednake doze (jedna doza svakih 8 do 12 sati).

Infekcije uzrokovane manje osjetljivim patogenima

Uobičajeno doziranje je 3 g do 4 g dnevno podijeljeno u 3 do 4 jednake doze (jedna doza svakih 6 do 8 sati).

U slučaju teških, po život opasnih infekcija mogu se primjeniti doze od 6 g do 12 g dnevno podijeljene u 3 do 4 jednake doze (jedna doza svakih 6 do 8 sati).

Za perioperativnu profilaksu kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 12 godina preporučuju se sljedeće doze:

- 1) 1 g intravenski ili intramuskularno 30 min do 1 sat prije početka operacije
- 2) kod duljih operativnih zahvata (2 sata ili više), 0,5 – 1 g intravenski ili intramuskularno, tijekom operativnog zahvata. Veličina doze i vrijeme primjene ovisi o vrsti i trajanju operativnog zahvata.
- 3) postoperativno 0,5 – 1 g intravenski ili intramuskularno svakih 6 do 8 sati tijekom 24 sata. Ukoliko postoji realna opasnost da se kod bolesnika razvije teška infekcija, savjetuje se produženje postoperativne primjene cefazolina u razdoblju od 3 do 5 dana.

Važno je da se preoperativna doza primijeni pravovremeno (30 minuta do 1 sat) prije početka operativnog zahvata kako bi se u serumu i tkivu postigle odgovarajuće koncentracije antibiotika. Osim toga, ukoliko postoji opasnost od infekcije, Cefazolin Sandoz potrebno je davati u odgovarajućim razmacima tijekom operacije, kako bi se održale dovoljne koncentracije antibiotika.

Odrasli s oštećenom funkcijom bubrega

U odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati prilagoditi dozu (smanjiti je) kako bi se izbjeglo nakupljanje antibiotika u tijelu. Potrebno smanjenje doze može se odrediti na osnovu koncentracije antibiotika u krvi. Ukoliko to nije moguće, doziranje se određuje prema klirensu kreatinina u serumu.

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega potrebno je dati preporučenu inicijalnu dozu. Sljedeća doziranja određuju se prema stupnju oštećenja bubrežne funkcije, težini infekcije, te osjetljivosti uzročnika.

U bolesnika na hemodijalizi režim doziranja ovisi o uvjetima dijalize.

Vidjeti i dio 4.4.

Stupanj smanjenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Kreatinin u serumu (mg/100 ml)	Ukupna dnevna doza	Interval doziranja
> 55	<1,5	puna dnevna doza	nepromijenjen
35-54	1,6-3,0	puna dnevna doza	najmanji razmak 8 sati
11-34	3,1-4,5	pola dnevne doze	12 sati
< 10	> 4,6	pola dnevne doze	18 - 24 sata

Pedijatrijska populacija

Dojenčad (starija od 1 mjesec) i djeca do 12 godina starosti

Kod većine blagih do umjereno teških infekcija djelotvorna je ukupna dnevna doza cefazolina od 25 do 50 mg/kg tjelesne težine, ravnomjerno podijeljena u tri do četiri pojedinačne doze.

Za teške infekcije ukupna dnevna doza cefazolina može se povećati do maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg tjelesne težine.

Djeca s oštećenjem funkcije bubrega

U djece s oštećenom funkcijom bubrega možda će (kao i u odraslih) trebati prilagoditi dozu (smanjiti je) kako bi se izbjeglo nakupljanje antibiotika u tijelu. Potrebno smanjenje doze može se odrediti na osnovu koncentracije antibiotika u krvi. Ukoliko to nije moguće, doziranje se određuje prema klirensu kreatinina u serumu.

Kod smanjene funkcije bubrega potrebno je dati preporučenu inicijalnu dozu. Sljedeća doza određuje se prema stupnju oštećenja bubrežne funkcije, težini infekcije, te osjetljivosti uzročnika.

Stupanj smanjenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Postotak uobičajene dnevne doze
70 – 40 ml/min	60% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2 jednake doze
40 – 20 ml/min	25% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2 jednake doze
20 – 5 ml/min	10% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2 jednake doze

Nedonoščad i djeca mlađa od 1 mjeseca

Ne preporučuje se primjena cefazolina u nedonoščadi i novorođenčadi (<1 mj.) jer sigurnost primjene nije utvrđena (vidjeti dio 4.4.).

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Način primjene

Pripremljena otopina primjenjuje se duboko intramuskularno ili intravenski.

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

Cefazolin Sandoz pripremljen s lokalnim anestetikom primjenjuje se isključivo intramuskularno, **ne smije** se davati intravenski.

Upute za pripremu otopine navedene su u dijelu 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar i/ili druge cefalosporine.

Kontraindicirana je primjena cefazolina u osoba u kojih su se javile akutne i/ili teške reakcije preosjetljivosti na penicilin ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Prije početka primjene cefazolina treba provjeriti da li su bolesnici imali alergijske reakcije na beta-laktame (peniciline i cefalosporine). Posebna pažnja potrebna je u bolesnika s alergijskom diatezom, bronhalnom astmom ili peludnom groznicom.

U bolesnika koji pokazuju alergijske reakcije, primjenu lijeka treba prekinuti i primijeniti odgovarajuću simptomatsku terapiju. Treba uzeti u obzir da se mogu javiti i križne alergijske reakcije

na druge cefalosporine, a ponekad i na peniciline. Ako je poznata preosjetljivost na penicilin, treba uzeti u obzir križnu alergiju s drugim beta-laktamima. npr. cefalosporinima.

Poremećaji krvarenja

Tijekom liječenja cefazolinom, rijetko se mogu javiti poremećaji zgrušavanja krvi. Ugroženi su bolesnici s čimbenicima rizika koji dovode do pomanjkanja vitamina K ili utječu na druge mehanizme zgrušavanja krvi (parenteralna prehrana, pothranjenost, smanjenje jetrene i bubrežne funkcije, trombocitopenija). Isto vrijedi i za popratne bolesti (npr. hemofilija, čir na želucu ili duodenumu) koje mogu uzrokovati ili pojačati krvarenje. Stoga u bolesnika s navedenim bolestima treba kontrolirati protrombinsko vrijeme, INR i aPTV, te ukoliko je potrebno započeti terapiju vitaminom K (10 mg tjedno).

Pseudomembranozni kolitis povezan s antibioticima

Slučajevi kolitisa povezani s primjenom antibiotika prijavljeni su kod gotovo svih antibiotika, a posljedice mogu biti blage do po život opasne (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 primjenom antibiotika, primjena cefazolina mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuća terapija pod nadzorom liječnika. U ovoj situaciji je kontraindicirana primjena lijekova koji usporavaju peristaltiku crijeva.

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Prolongirana primjena cefazolina može potaknuti umnožavanje rezistentnih odnosno neosjetljivih mikroorganizama. Zbog moguće superinfekcije, bolesnike treba pažljivo nadzirati. Ukoliko se superinfekcija pojavi, odmah treba primijeniti odgovarajuće mjere liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s jako smanjenom funkcijom bubrega, s vrijednošću glomerularne filtracije ispod 55 ml/min, očekuje se nakupljanje cefazolina te se stoga doza lijeka treba smanjiti i/ili produžiti interval doziranja (vidjeti dio 4.2.).

Meningitis

Cefazolin nije prikladan za liječenje meningitisa zbog slabe difuzije cefazolina u cerebrospinalnu tekućinu.

Dugotrajna primjena visokih doza cefazolina

Redovito praćenje funkcije organa i organskih sustava, uključujući bubrege, jetre i hematopoetskog sustava, preporučuje se tijekom dugotrajnog liječenja ili liječenja visokim dozama cefazolina. Zabilježeni su porast jetrenih enzima i promjene u krvnim stanicama (vidjeti dio 4.8).

Hipertenzija i srčano zatajenje

U bolesnika s hipertenzijom ili bolestima srca treba uzeti u obzir količinu natrija u otopinama za injekciju (48 mg/1 g cefazolina).

Nedonoščad i novorođenčad mlađa od jednog mjeseca

Cefazolin se ne smije davati nedonoščadi i novorođenčadi mlađoj od 1 mjeseca budući da su podaci o djelotvornosti cefazolina nedostadni, a sigurnost primjene nije utvrđena.

Laboratorijske pretrage

Za vrijeme liječenja cefazolinom rezultati testova određivanja glukoze u urinu mogu biti lažno pozitivni ako se upotrebljava Benedictov reagens, Fehlingova otopina ili Clinitest tablete, što nije slučaj ukoliko se koriste testovi utemeljeni na enzimskim reakcijama.

Direktni i indirektni Coombsov test može također dati lažno pozitivan rezultat npr. u novorođenčadi čije su majke liječene cefalosporinima.

Cefazolin se ne smije primijeniti intratekalno.

Nakon intratekalne primjene cefazolina zabilježena je teška intoksikacija središnjeg živčanog sustava (uključujući konvulzije).

Ovaj lijek sadrži 50,6 mg natrija po 1 g cefazolina, što odgovara 2,53% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Antibiotici

Cefazolin se ne smije primjenjivati istodobno s bakteriostatskim antibioticima zbog antagonističkog učinaka utvrđenog *in vitro* (npr. tetraciklini, sulfonamidi, eritromicin, kloramfenikol).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Probenecid

Ukoliko se probenecid primjenjuje istovremeno s cefazolinom bubrežni klirens cefazolina bit će umanjen.

Istodobna primjena kod koje treba biti na oprezu

Antikoagulansi

Vrlo rijetko cefalosporini mogu uzrokovati poremećaje zgrušavanja krvi (vidjeti dio 4.4). Kod istovremene primjene s peroralnim antikoagulansima ili heparinom u visokim dozama, parametre zgrušavanja krvi treba posebno kontrolirati.

Nefrotoksični lijekovi

Ne može se u cijelosti isključiti povećana mogućnost oštećenja bubrega kod istodobne primjene cefazolina i nekih antibiotika (npr. aminoglikozidi, kolistin, polimiksin B) ili diuretika (npr. furosemid). Kod istovremene primjene navedenih lijekova treba pažljivo pratiti pokazatelje bubrežne funkcije.

Vitamin K1

Neki cefalosporini kao što su cefamandol, cefazolin i cefotetan mogu ometati metabolizam vitamina K1, osobito u slučajevima nedostatka vitamina K. 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, osobito u prvom tromjesečju.

Dojenje

Cefazolin se u malim koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se kod dojenčadi hranjene majčinim mlijekom može javiti senzibilizacija, poremećaj ravnoteže crijevne flore, te infekcija Candidom. U takvim okolnostima tijekom liječenja cefazolinom treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju cefazolina na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena. Unatoč tome, mogu se pojaviti nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (vidjeti točku 4.8).

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$) i nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
Infekcije i infestacije					dugotrajno liječenje ili ponovljena primjena može dovesti do superinfekcije ili kolonizacije s rezistentnim bakterijama ili gljivicama (oralna kandidijaza, moniliasis vaginalis)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija, agranulocitoza, hemolitička anemija.	Poremećaj zgrušavanja krvi, krvarenje (ugroženi su bolesnici s čimbenicima rizika koji vode do nedostatka vitamina K1, kao i pacijenti sa stanjima koja mogu izazvati ili pogoršati krvarenje).		
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske kožne reakcije kao što su eritem, urtikarija i svrbež	teške reakcije preosjetljivosti kao što su angioneurotski edem i vrućica uzrokovana lijekom		anafilaktični šok koji ugrožava život bolesnika (može zahtijevati hitno reagiranje)	
Poremećaji živčanog sustava					glavobolja, vrtoglavica, parestezije, ekscitacija središnjeg živčanog sustava, mioklonus i grčevi (posebice u slučajevima predoziranja ili neprilagođene doze kod oštećenja funkcije bubrega)

Poremećaji probavnog sustava	proljevi, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, nadutost i bol u trbuhu (u većini slučajeva ovi simptomi su blagi i povlače se za vrijeme ili nakon liječenja)				pseudomembranski kolitis U slučaju pojave teških i dugotrajnih proljeva tijekom ili nakon liječenja cefazolinom treba potražiti savjet/pomoć liječnika, jer ti proljevi mogu biti uzrokovani pseudomembranoznim kolitisom koji se mora odmah liječiti. Bolesnici ne smiju na svoju ruku uzimati lijekove koji koče peristaltiku.
Poremećaji jetre i žuči		blagi i prolazni porast aktivnosti ALT, AST i alkalne fosfataze		reverzibilni hepatitis i kolestatska žutica	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			intersticijski nefritis i druge bolesti bubrega (najčešće u teških bolesnika koji su primili više lijekova)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		flebitis, tromboflebitis			

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predožiranje može izazvati bol, upalu i flebitis na mjestu primjene injekcije i/ili infuzije. Primjena vrlo visokih parenteralnih doza cefalosporina može izazvati glavobolju, vrtoglavicu, parestezije, uzbuđu središnjeg živčanog sustava i mioklonus. Predoziranje cefalosporinima može dovesti i do konvulzija, posebno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Nakon predožiranja mogu se pojaviti i promjene u rezultatima laboratorijskih testova koji mogu uključivati: porast bilirubina, BUN-a, kreatinina i jetrenih enzima, pozitivni Coombs-ov test, trombocitozu, trombocitopeniju, eozinofiliju, leukopeniju i produženo protrombinsko vrijeme.

Liječenje

U slučaju konvulzija nužno je odmah prekinuti davanje lijeka i po potrebi primijeniti odgovarajuće liječenje (antikonvulzijske lijekove). Potrebno je pažljivo nadzirati vitalne funkcije kao i rezultate laboratorijskih pretraga. U slučaju teškog predožiranja, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega,

kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije može biti korisna ukoliko bolesnik ne odgovara na drugo liječenje, iako nema podataka koji to potvrđuju.
Peritonealna dijaliza nije učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cefalosporini I. generacije, ATK oznaka: J01DB04
Cefazolin je parenteralni β laktamski antibiotik iz skupine cefalosporina.

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

Opseg baktericidnog djelovanja ovisi o vremenu tijekom kojeg razina cefazolina u serumu nadmašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) patogena.

Mehanizmi rezistencije

Otpornost bakterija na cefazolin može biti rezultat sljedećih mehanizama:

- inaktivacija β laktamazama: Cefazolin ima visoku otpornost u odnosu na učinke penicilinaza brojnih gram-pozitivnih bakterija, no znatno manje je otporan na brojne β laktamaze kodirane plazmidima npr. β laktamaze proširenog spektra (ESBLs) ili kromosomski kodirane β laktamaze tipa AmpC.
- smanjen afinitet proteina koji vežu peniciline za cefazolin: Stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka uzrokovana je promjenama već postojećih PBP-a (od eng. *Penicillin Binding Proteins*) kao posljedica mutacije. Za razliku od toga kod stafilokoka rezistentnih na meticilin-(oksacilin) za rezistenciju prema cefazolinu odgovorno je stvaranje dodatnih PBP s umanjenim afinitetom prema cefazolinu.
- nedovoljno prodiranje cefazolina kroz vanjsku staničnu stijenku gram-negativnih bakterija može rezultirati nedovoljnom inhibicijom PBPa.
- postojanje 'efflux pumps' tj. mehanizma kojim se aktivno izbacuje (transportira) cefazolin iz bakterijske stanice.

Cefazolin je djelomično ili u cijelosti križno rezistentan s drugim penicilinima i cefalosporinima.

Granične vrijednosti

Ispitivanje osjetljivosti cefazolina provodi se uobičajenom serijom razrjeđivanja.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) prema kojima se mikroorganizmi označavaju kao osjetljivi, intermedijarno osjetljivi i rezistentni određene su na sljedeći način:

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIK:

Uzročnik	Osjetljivi	Rezistentni
Streptokoki skupine viridans	< 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Granične vrijednosti koje nisu specifične za vrste bakterije* (iznimka <i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾)	< 1 mg/l	> 2mg/l

* Temeljene uglavnom na farmakokinetici u serumu

¹⁾ Za *Staphylococcus* spp. rezultat ispitivanja uzima se iz oksacilina ili cefoksitina.

Stafilokoki otporni na meticilin (oksacilin) smatraju se otpornima na cefalosporin bez obzira na rezultat ispitivanja.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može varirati ovisno o zemljopisnom području i vremenu, te je poželjno uzeti u obzir lokalne epidemiološke podatke o rezistentnosti bakterija, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je učinkovitost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna zbog lokalne rezistencije, treba potražiti stručni savjet.

U slučajevima ozbiljnih infekcija ili u slučajevima neučinkovite terapije potrebna je mikrobiološka dijagnoza uz identifikaciju patogena i određivanje njegove osjetljivosti na cefazolin.

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

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o <i>Staphylococcus agalactiae</i> ^o <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o <i>Staphylococcus pyogenes</i> ^o
Vrste kod kojih bi rezistencija mogla predstavljati problem
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus</i> ³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <i>Staphylococcus pneumoniae</i> (intermedijarno osjetljiv na penicilin) Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

Inherentno rezistentni mikroorganizmi

Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (rezistentan na meticilin)

Staphylococcus pneumoniae (rezistentan na penicilin)

Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella spp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Ostali mikroorganizmi^o

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

^o podatke o bakterijskoj osjetljivosti potvrđuju literaturni podaci, referentne knjige i terapijski vodiči

^s vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost

⁺ vrste kod kojih su opažene visoke stope rezistencije (više od 50 %) u jednoj ili više regija.

³ u ambulantnom području stopa rezistencije je manja od 10%

5.2. Farmakokinetička svojstva

Koncentracije u serumu (µg/ml) nakon intramuskularne primjene

Doza	Nakon 30 min	Nakon 1 h	Nakon 2 h	Nakon 4 h	Nakon 6 h	Nakon 8 h
250 mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* Prosječna vrijednost iz dva istraživanja

Koncentracije u serumu (µg/ml) nakon intravenske primjene 1 g

Nakon 5 min	Nakon 15 min	Nakon 30 min	Nakon 1 h	Nakon 2 h	Nakon 4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

U slučaju intravenske primjene vrijeme poluživota iznosi oko 1,4 sata.

Apsorpcija

Jednosatna intravenska infuzija od 3,5 mg cefazolina/kg (oko 250 mg) praćena dvosatnom intravenskom infuzijom od 1,5 mg cefazolina/kg (oko 100 mg) dovele su do postizanja ravnotežne koncentracije u serumu od oko 28 µg/ml tijekom trećeg sata.

U bolesnika koji su bili na peritonealnoj dijalizi (2 l/h) nakon 24-satne instilacije otopine od 50 mg/l odnosno 150 mg/l, srednje vrijednosti u serumu iznosile su 10 odnosno 30 µg/ml.

Kod primjene 50 mg/l, srednja najviša vrijednost iznosila je 29 µg/ml (3 bolesnika), odnosno kod primjene 150mg/l, 72 µg/ml (6 bolesnika). Intraperitonealna primjena cefazolina većinom se dobro podnosi.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 65 do 92 %, a volumen distribucije 11 l/1,73 m².

Kod davanja cefazolina bolesnicima bez začepjenja žučnih vodova, u tkivu žučnog mjehura i žučnoj tekućini postižu se koncentracije koje su znatno veće od onih u serumu. Međutim, u slučajevima opstrukcije žučnih vodova koncentracija antibiotika u žući znatno je niža nego u serumu.

Difuzija cefazolina u cerebrospinalnu tekućinu (uključujući slučajeve meningitisa) te u očnu vodicu nije adekvatna.

Cefazolin prolazi kroz upaljenu sinovijalnu membranu te se koncentracija antibiotika u zglobnom prostoru može usporediti s koncentracijom u serumu.

Cefazolin prolazi kroz placentarnu barijeru i ulazi u krv pupkovine i plodnu vodu. U vrlo malim koncentracijama pronađen je i u majčinom mlijeku.

Biotransformacija/eliminacija

Cefazolin se nepromijenjen izlučuje mokraćom i to najvećim dijelom glomerularnom filtracijom, a manjim dijelom tubularnom sekrecijom. Nakon intramuskularne injekcije od 500 mg u roku od 6 sati renalno se eliminira 56 do 89% primijenjene doze, a u roku od 24 sata od 80% do gotovo 100%.

Nakon intramuskularne primjene 500 mg odnosno 1 g cefazolina postižu se maksimalne koncentracije u mokraći od više od 1000 µg/ml odnosno više od 4000 µg/ml.

Cefazolin se može dijalizirati (hemodijaliza i peritonealna dijaliza). Ekstrakcija kod 6-satne dijalize iznosi 23%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ili dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdio kancerogeni potencijal cefazolina. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora s dozama od 500 mg ili 1 g cefazolina/kg tjelesne težine nisu pokazala štetan učinak na reproduktivnu sposobnost ili razvoj fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema pomoćnih tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

Cefazolin je inkompatibilan sa: amikacinsulfat, amobarbitalnatrij, askorbatna kiselina, bleomicinsulfat, kalcijev glukohexon, kalcijev glukonat, cimetidinklorid, kolistinmetansulfonatnatrij, eritromicin glukohexon, kanamicinsulfat, oksitetraciklinklorid, pentobarbitalnatrij, polimiksin B sulfat, tetraciklinklorid.

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja:

3 godine.

Nakon pripreme (i razrjeđivanja):

S mikrobiološkog stajališta, nakon otvaranja, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni neposredno nakon pripreme, otopina je stabilna do 24 sata pri temperaturi od 2 – 8 °C. Za vrijeme i uvjete čuvanja odgovorno je stručno medicinsko osoblje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju.

Pripremljena otopina: Čuvati pri temperaturi 2 – 8 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Cefazolin Sandoz prašak za otopinu za injekciju ili infuziju: staklena boca (staklo tip III) od 15 ml s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s crvenim „flip-off“ zatvaračem.

10 bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Intravenska primjena:

Otopina za **intravensku injekciju** priprema se otapanjem praška u vodi za injekcije ili 0,9 % otopini natrijeva klorida. Treba koristiti najmanje 5 ml otapala za svaki gram praška.

Otopina za **intravensku infuziju** priprema se otapanjem 1 g cefazolina u 5 ml otapala (voda za injekcije ili 0,9 % otopina natrijeva klorida), pričekava se da se supstanca otopi, a zatim se razrijedi s 50 – 100 ml vode za injekciju ili 0,9 % otopinom natrijeva klorida i nakon toga se polako infundira.

Intramuskularna primjena:

Otopina za **intramuskularnu injekciju** priprema se otapanjem 1 g praška u 4 ml 0,5 % otopine lidokaina. Intramuskularna doza aplicira se u mišiće velike mase. Maksimalna doza cefazolina koja se smije upotrijebiti intramuskularno je 1 g.

Otopina s lidokainom kontraindicirana je za intravensku primjenu.

Smije se upotrebljavati samo bistra i bezbojna otopina, pripremljena neposredno pred primjenu. Lijek se smije koristiti samo jednokratno. Svu preostalu količinu otopine treba odbaciti u skladu s važećim propisima.

Prije uporabe, pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati zbog eventualno prisutnih čestica i promjene boje. Otopina se smije primijeniti samo ako je bistra i ako u njoj nema vidljivih čestica.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal koji potječe od lijeka treba zbrinuti u skladu s važećim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-784789295

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. lipnja 2013/13. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studen, 2019.