

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ZEPILEN 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 1 g cefazolina u obliku cefazolinnatrija.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij: 50,6 mg odnosno 2,2 mmola.

Nakon rekonstitucije i/ili razrjeđenja
Koncentracija otopine koja se primjenjuje nakon rekonstitucije i/ili daljnjeg razrjeđenja između ostalog ovisi i o odabranom putu primjene.

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

Zepilen je indiciran za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na cefazolin:

- infekcije kože i mekih tkiva
- infekcije kostiju i zglobova
- perioperativna profilaksa – predoperativna, intraoperativna i postoperativna profilaksa radi smanjenja učestalosti nekih postoperativnih infekcija u bolesnika koji su podvrgnuti operativnim zahvatima koji su rizični ili potencijalno rizični za nastanak infekcije

Primjena cefazolina ograničena je na slučajeve koje treba liječiti parenteralno.

Na temelju odgovarajućih mikrobioloških kultura i određivanja osjetljivosti, treba utvrditi osjetljivost uzročnika na cefalosporine.

Treba se pridržavati službenih smjernica (npr. nacionalnih preporuka) o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza ovisi o osjetljivosti mikroorganizama i o težini infekcije.

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina i \geq 40 kg tjelesne težine)

- Za infekcije uzrokovane vrlo osjetljivim gram-pozitivnim uzročnicima uobičajeno doziranje je:

- 1 g do 2 g dnevno podijeljeno u 2 ili 3 jednake doze.
- Za infekcije uzrokovane manje osjetljivim gram-pozitivnim i gram-negativnim uzročnicima doziranje je:
3 g do 4 g dnevno podijeljeno u 3 ili 4 jednake doze.
- Za vrlo teške infekcije, poput endokarditisa, mogu se primijeniti doze:
do najviše 6 g dnevno.

U odraslih i adolescenata s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati smanjiti dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje cefazolina u tijelu. Potrebno smanjenje doze može se odrediti na temelju koncentracije cefazolina u krvi. Ako to nije moguće, doziranje se određuje prema nalazu BUN i/ili klirensu kreatinina.

Nakon početne doze od 500 mg, mogu se primijeniti sljedeće smjernice za dozu održavanja.

Smjernice za dozu održavanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Funkcija bubrega	BUN (mg%)	Klirens kreatinina (ml/min)	Doza		Poluvrijeme u serumu (sati)
			Gram-pozitivne infekcije	Gram-negativne infekcije	
Blagi poremećaj	20-34	70-40	250-500 mg svakih 8 sati	500 mg-1 g svakih 8 sati	3-5
Umjereni poremećaj	35-49	40-20	125-250 mg svakih 12 sati	250-600 mg svakih 12 sati	6-12
Teški poremećaj	50-75	20-5	75-150 mg svaka 24 sata	150-400 mg svaka 24 sata	15-30

U bolesnika na hemodijalizi, raspored liječenja ovisi o uvjetima dijalize.

Vidjeti i dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“.

Perioperativna profilaksa

Za prevenciju postoperativne infekcije kod operativnih zahvata koji su rizični za nastanak infekcije preporučuju se sljedeće doze:

- prije početka operativnog zahvata (30 min do 1 sat prije):
primijeniti 1 g intravenski
- tijekom operativnog zahvata, (kod duljih operativnih zahvata koji traju 2 sata ili dulje):
primijeniti 500 mg do 1 g intravenski (dozu treba prilagoditi trajanju operativnog zahvata)
- postoperativno:
primijeniti 500 mg do 1 g intravenski, svakih 6 do 8 sati tijekom 24 sata.

Važno:

- preoperativnu dozu treba primijeniti kratko prije početka (30 minuta do 1 sat) operativnog zahvata, kako bi se u serumu i tkivima postigle odgovarajuće koncentracije antibiotika u trenutku prve kirurške incizije,
- tijekom operativnog zahvata, ako je potrebno primijeniti cefazolin, lijek treba davati u odgovarajućim razmacima tijekom operativnog zahvata, kako bi se postigle dovoljne koncentracije antibiotika tijekom povećane izloženosti mikroorganizmima.

Profilaksu cefazolinom treba ukinuti unutar 24 sata nakon operativnog zahvata. Kod operacija gdje bi infekcija značila posebno visok rizik (primjerice operativni zahvat na otvorenom srcu ili protetska artroplastika), profilaksu cefazolinom treba produžiti na 3 do 5 dana poslije operacije.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad

Ne preporučuje se primjena cefazolina u nedonoščadi i novorođenčadi mlađe od mjesec dana jer sigurnost primjene nije utvrđena. Vidjeti i dio 4.4. "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi".

Djeca starija od jednog mjeseca

- Za infekcije uzrokovane vrlo osjetljivim gram-pozitivnim uzročnicima doza je: 25 mg do 50 mg/kg tjelesne težine dnevno, podijeljena u 2 do 4 jednake doze.
- Za infekcije uzrokovane manje osjetljivim gram-pozitivnim i gram-negativnim uzročnicima doza se može povećati: do 100 mg/kg tjelesne težine dnevno, podijeljena u 3 ili 4 jednake doze.

Smjernice za doziranje u pedijatrijskih bolesnika

Sadržaj bočice od 1 g treba otopiti s 4 ml otapala. Razrjeđenje = 225 mg/ml.

Težina u kg	25 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze		25 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze	
	Doza u mg svakih 8 sati	Potreban volumen u ml	Doza u mg svakih 6 sati	Potreban volumen u ml
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Težina u kg	50 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze		50 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze	
	Doza u mg svakih 8 sati	Potreban volumen u ml	Doza u mg svakih 6 sati	Potreban volumen u ml
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Pedijatrijski bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U djece s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati smanjiti dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje antibiotika u tijelu. Potrebno smanjenje doze može se odrediti na temelju koncentracije antibiotika u krvi. Ako to nije moguće, doziranje se određuje prema klirensu kreatinina prema sljedećim smjernicama:

- u djece s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 40 ml do 20 ml/min) preporučuje se primjena: 25% uobičajene dnevne doze, podijeljeno u 2 doze svakih 12 sati.
- u djece s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 20 ml do 5 ml/min) preporučuje se primjena: 10% uobičajene dnevne doze, primijenjeno svaka 24 sata, je dovoljno.
- gore navedene smjernice kod smanjene funkcije bubrega primjenjuju se: nakon davanja preporučene početne doze.
- vidjeti i dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“.

Stariji bolesnici

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

Trajanje liječenja

Ovisi o tijeku bolesti. Prema pravilima antimikrobnog liječenja, liječenje cefazolinom treba nastaviti još najmanje 2 do 3 dana nakon nestanka vrućice ili dok se ne dokaže eradikacija uzročnika.

Način primjene

Zepilen se može primijeniti intramuskularno i intravenski.

Prašak rekonstituirati, bez obzira na način primjene, sa sterilnom vodom za injekcije prema sljedećoj tablici razrjeđenja. Nakon dodatka vode za injekcije, bočicu dobro protresti do potpunog otapanja praška.

Tablica razrjeđenja

<i>Sadržaj bočice</i>	<i>Volumen otapala</i>	<i>Dobiveni volumen</i>	<i>Koncentracija</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Intramuskularna injekcija

Nakon rekonstitucije, potrebnu dozu otopine treba injicirati u mišić velike mase.

Direktna intravenska injekcija

Bočica praška se prvo rekonstituira prema gore navedenim uputama s 2,5 ml sterilne vode za injekcije, a zatim dodatno razrijediti s najmanje 10 ml sterilne vode za injekcije. Potrebna doza otopine se polako injicira tijekom 3 do 5 minuta, a vrijeme injiciranja ne smije biti kraće od tri minute. Lijek se može dati direktno u venu ili u intravensku infuzijsku liniju.

Intravenska primjena

Nakon rekonstitucije bočice praška, prema gore navedenim uputama s 2,5 ml sterilne vode za injekcije, sadržaj treba dodatno razrijediti u 50 ml do 100 ml vode u jednoj od sljedećih infuzijskih tekućina:

- 0,9% natrijev klorid
- 0,9% natrijev klorid i 5% dekstroze
- 0,45% natrijev klorid i 5% dekstroze
- Ringer-laktat otopina

Intermitentna ili kontinuirana infuzija

Lijek se može primijeniti intravenski, kao intermitentna infuzija ili kontinuirana infuzija.

Zepilen se može davati u kombinaciji s već postojećom intravenskom terapijom, bilo u primarnoj boci za infuziju ili u sekundarnoj boci za infuziju.

Ukupna dnevna doza jednaka je kao i za intramuskularnu primjenu.

OPREZ: Pojedinačne doze veće od 1 g treba primijeniti tijekom 30 do 60 minuta.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge cefalosporine.
- Kontraindicirana je primjena cefazolina u osoba u kojih su se javile teške reakcije preosjetljivosti na penicilin ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik.
- Kad se cefazolin primjenjuje intramuskularnom injekcijom u djece mlađe od 1 godine **ne smije** se otopiti u otopini lidokaina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Prije početka primjene cefazolina treba provjeriti je li bolesnik imao reakcije preosjetljivosti na peniciline i cefalosporine. Cefazolini se ne smiju primjenjivati u bolesnika koji su imali reakciju preosjetljivosti na cefalosporine. U slučaju sumnje, liječnik treba biti prisutan kod prve primjene lijeka zbog liječenja moguće anafilaktičke reakcije. Treba uzeti u obzir da se mogu javiti i križne alergijske reakcije između cefalosporina i penicilina.

Ako se razvije alergijska reakcija na lijek, primjena lijeka mora se prekinuti i primijeniti odgovarajuća terapija.

Oštećenje bubrega

Iako cefazolin rijetko uzrokuje oštećenje funkcije bubrega, preporučuje se nadzirati funkciju bubrega, posebno u teških bolesnika kojima se daju maksimalne doze i u bolesnika koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove, poput aminoglikozida ili jakih diuretika (npr. furosemid ili etakrinska kiselina). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se pojaviti više i dugotrajnije koncentracije antibiotika.

Stoga ukupnu dnevnu dozu Zepilena treba smanjiti prema rasporedu doziranja kako je navedeno u dijelu 4.2. "Doziranje i način primjene". To se odnosi i na bolesnike sa smanjenom diurezom zbog oštećene funkcije bubrega.

Pseudomembranozni kolitis povezan s antibiotikom

Prilikom primjene antibiotika može se pojaviti pseudomembranozni kolitis. Treba razmotriti mogućnost dijagnoze pseudomembranoznog kolitisa povezanog s primjenom antibiotika u bolesnika koji tijekom liječenja ovim lijekovima razviju teški, uporni proljev. U tom slučaju liječenje cefazolinom treba odmah prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Vidjeti također dio 4.8 "Nuspojave".

Rezistencija bakterija i superinfekcije

Dugotrajna primjena cefazolina može uzrokovati prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama, stoga je vrlo važno stalno nadzirati bolesnika. U slučaju superinfekcije tijekom liječenja, potrebno je poduzeti odgovarajuće liječenje.

Intratekalna primjena

Ne preporučuje se intratekalna primjena. Zabilježena je jaka intoksikacija središnjeg živčanog sustava nakon intratekalne primjene cefazolina, uključujući konvulzije.

Poremećaji koagulacije

U iznimnim slučajevima, tijekom liječenja cefazolinom pojavljuju se poremećaji zgrušavanja krvi. Bolesnici s rizikom su bolesnici s faktorima rizika koji uzrokuju nedostatak vitamina K ili utječu na druge mehanizme zgrušavanja (parenteralna prehrana, nedovoljna prehrana, insuficijencija jetre i bubrega, trombocitopenija). Zgrušavanje krvi može biti poremećeno i u slučaju pridruženih bolesti (npr. hemofilije, ulkusa želuca i dvanaesnika) koje mogu izazvati ili pojačati krvarenje. Stoga u bolesnika s tim stanjima treba kontrolirati protrombinsko vrijeme. Ako je protrombinsko vrijeme smanjeno, indiciran je dodatak vitamina K (10 mg/tjedno).

Pedijatrijska populacija

Nedonoščad, novorođenčad i dojenčad mlađa od mjesec dana

Ne preporučuje se primjena Zepilena u nedonoščadi i novorođenčadi mlađe od jednog mjeseca, s obzirom da sigurnost primjene nije utvrđena. Vidjeti također dio 4.2 "Doziranje i način primjene".

Zepilen sadrži natrij

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.

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 mogućeg antagonističkog učinka na djelovanje cefazolina.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje:

Probenecid

Ako se probenecid primjenjuje istodobno s cefazolinom, bubrežni klirens cefazolina bit će smanjen.

Istodobna primjena kod koje treba biti na oprezu:

Vitamin K1

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

Antikoagulansi

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

Nefrotoksični lijekovi

Povećan je rizik nefrotoksičnosti kod istodobne primjene cefazolina i nefrotoksičnih lijekova kao što su aminoglikozidi (primjerice gentamicin), polimiksin, etakrinska kiselina, furosemid i drugi jaki diuretici. Stoga treba pažljivo pratiti pokazatelje bubrežne funkcije.

Laboratorijske pretrage

Mogući su lažno-pozitivni rezultati Coombs-ovog testa tijekom liječenja s cefalosporinima, pa tako i s cefazolinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežno iskustvo s primjenom cefalosporina prve generacije tijekom trudnoće ne ukazuje na štetni utjecaj na trudnoću ili na zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Nema dovoljno podataka o primjeni cefazolina tijekom trudnoće u ljudi za procjenu štetnog utjecaja.

Cefazolin prolazi kroz placentu. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogenost ili drugu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Radi mjera opreza, ne preporučuje se primjena cefazolina tijekom trudnoće, osim ako nije nužna.

Dojenje

Cefazolin se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, ne očekuje se da terapijske doze imaju učinak na novorođenče. Cefazolin se može primijeniti tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije uočen učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava i/ili poznatih nuspojava, nije vjerojatno da će cefazolin utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Pri primjeni cefazolina mogu se pojaviti sljedeće nuspojave. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>MedDRA klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>
Infekcije i infestacije	Manje često	Oralna kandidijaza (kod dugotrajnog liječenja)
	Rijetko	genitalna monilijaza, vaginitis, genitalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukocitoza, granulocitoza, monocitoza, limfocitopenija, bazofilija, eozinofilija, granulocitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija. Ove nuspojave su reverzibilne.
	Vrlo rijetko	Poremećaji zgrušavanja krvi i kao posljedica toga krvarenje. Bolesnici s rizikom za ove nuspojave su oni s nedostatkom vitamina K1 ili s drugim faktorima rizika koji mogu uzrokovati poremećaje zgrušavanja krvi (umjetna prehrana, nedovoljna prehrana, poremećena funkcija jetre i bubrega, trombocitopenija) te bolesnici sa stanjima koja uzrokuju ili pojačavaju krvarenje (npr. hemofilija, ulkus želuca i dvanaesnika)
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Anafilaktički šok (edem lica, oticanje jezika, oticanje grkljana sa sužavanjem dišnih putova, ubrzana srčana frekvencija, nedostatak daha, pad krvnog tlaka)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Povišenje ili sniženje koncentracije glukoze u krvi
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Konvulzije (u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega, liječenih neprimjereno visokim dozama)
	Rijetko	Omaglica, malaksalost, umor
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Rijetko	pleuralni izljev, dispneja ili respiratorni distres, kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	Proljev, mučnina, anoreksija, povraćanje (u većini slučajeva ovi simptomi se povlače tijekom ili nakon liječenja)
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Prolazni porast serumskih koncentracija AST, ALT, gamma-GT, bilirubina i/ili LDH i alkalne fosfataze, prolazni

		hepatitis, prolazni kolestatski ikterus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Egzantem, eritem, eritema eksudativum multiforme, urtikarija, reverzibilna lokalna propusnost krvnih žila, sluznica ili zglobova (angioneurotski edem), vrućica izazvana lijekom, intersticijska pneumonija ili pneumonitis
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).
	Vrlo rijetko	Analni pruritus, genitalni pruritus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Prolazno povećanje urea nitrata u krvi (BUN), proteinurija, intersticijski nefritis, nedefinirane nefropatije, nefrotoksičnost, obično u bolesnika liječenih istodobno s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol na mjestu intramuskularne injekcije, ponekad s induracijom
	Manje često	Intravenska primjena može uzrokovati pojavu tromboflebitisa
	Rijetko	Bol u prsištu

U slučaju teškog i upornog proljeva tijekom ili nakon liječenja cefazolinom, potrebno se posavjetovati s liječnikom jer bi proljev mogao biti simptom ozbiljne bolesti (pseudomembranozni kolitis), koja se mora hitno liječiti. Bolesnika treba spriječiti da samostalno uzima lijekove koji suzbijaju peristaltiku. Dugotrajna primjena cefalosporina može dovesti do porasta neosjetljivih mikroorganizama, posebice rodova *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococci* ili *Candida*.

Pretrage

Privremeno povećanje SGOT-a, SGPT-a, uree u krvi i alkalne fosfataze, bez kliničkih dokaza o oštećenju bubrega ili jetre.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da cefazolin ima potencijalnu nefrotoksičnost. Iako to nije dokazano kod ljudi, ovu mogućnost treba razmotriti posebno u bolesnika koji primaju visoke doze kroz duže razdoblje. U rijetkim slučajevima prijavljeni su intersticijski nefritis i nedefinirane nefropatije. Bolesnici kod kojih je to zabilježeno, bili su teško bolesni i primali su nekoliko lijekova. Uloga cefazolina u razvoju intersticijskog nefritisa i drugih nefropatija još nije utvrđena.

U rijetkim slučajevima za neke cefalosporine prijavljeno je sljedeće:

- smanjeni sadržaj hemoglobina i/ili hematokrita, anemija, agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, hemolitička anemija

Tijekom liječenja određenim cefalosporinima zabilježeno je sljedeće:

- noćne more, vrtoglavica, hiperaktivnost, nervoza ili anksioznost, nesanicu, pospanost, slabost, navale vrućine, poremećen vid za boje, zbuđenost, epileptogena 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 nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja mogu uključivati bol, flebitis i upalu na mjestu primjene injekcije. Mogu se javiti vrtoglavica, glavobolja i parestezije kod parenteralne primjene previsokih doza. Nakon predoziranja nekih cefalosporina mogu se pojaviti konvulzije, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Kod predoziranja rezultati laboratorijskih testova mogu uključivati porast kreatinina, BUN-a, jetrenih enzima i bilirubina, pozitivni Coombs-ov test, trombocitemiju i trombocitopeniju, eozinofiliju, leukopeniju i produženo protrombinsko vrijeme.

Liječenje

Ako se pojave konvulzije, primjenu cefazolina treba odmah prekinuti. Potrebno je uvesti antikonvulzivnu terapiju te podupirati ventilaciju i perfuziju. Vitalne znakove treba pomno pratiti. Kombinirana hemodijaliza i hemoperfuzija mogu se razmotriti u slučaju teškog predoziranja, posebno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ako konzervativno liječenje nije dalo rezultate. Međutim, ne postoje podaci o uspješnosti ovakvog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, cefalosporini I. generacije

ATK oznaka: J01DB04

Mehanizam djelovanja

Svi cefalosporini (β -laktamski antibiotici) inhibiraju stvaranje stanične stijenke i selektivni su inhibitori sinteze peptidoglikana. Prvi korak mehanizma djelovanja je vezanje lijeka na stanične receptore, na proteine koji vežu penicilin (PBP *eng. Penicillin Binding Proteins*). Nakon ovog vezanja inhibira se reakcija transpeptidaze, a time se blokira sinteza peptidoglikana. Ovaj proces dovodi do lize bakterijskih stanica.

Mehanizmi rezistencije

β -laktamski antibiotici sadrže takozvani β -laktamski prsten koji je ključan za antimikrobno djelovanje. Kad dođe do cijepanja ovog prstena, antibiotik gubi svoj učinak. Različite bakterije posjeduju enzime (β -laktamaze) koji mogu cijepati taj prsten, čineći ih rezistentnim na ovu vrstu antibiotika.

Kao i kod svih cefalosporina i ostalih β -laktamskih antibiotika, stečeni mehanizmi rezistencije razlikuju se po skupinama bakterija i uključuju: promjene na mjestima vezanja lijeka (PBP), enzimsku degradaciju mjesta vezanja pomoću β -laktamaza te izmijenjeni pristup mjestima vezanja lijeka. Između cefalosporina i penicilina postoji unakrsna rezistencija. Treba se smatrati da su gram-negativni mikroorganizmi koji sadrže kromosomski inducirane kodirane β -laktamaze, poput *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp i *Providentia* spp, rezistentni na cefazolin unatoč osjetljivosti *in vitro*.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (*engl. Minimum inhibitory concentration, MIC*) koje je utvrdio Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (*engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) su kako slijedi:

Organizam	Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena ¹	Napomena ¹
<i>Streptococcus</i> vrste A, B, C i G	Napomena ²	Napomena ²
Skupina <i>Viridians</i> streptokoka	≤0,5	>0,5
Granične vrijednosti nevezane za vrstu	≤ 1	>2

¹Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na cefoksitin, osim na cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten i ceftolozan-tazobaktam, koji nemaju granične vrijednosti i ne smiju se koristiti za stafilokokne infekcije. Neki *S. aureus* otporni na meticilin osjetljivi su na ceftarolin i ceftobiprol. Može se prijaviti da su izolati osjetljivi na meticilin osjetljivi na ceftarolin ili ceftobiprol bez daljnjeg ispitivanja.

²Osjetljivost skupina streptokoka A, B, C i G na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta može varirati ovisno o zemljopisnom području i vremenskom periodu za pojedini mikroorganizam. Stoga je poželjno imati podatke o lokalnoj rezistenciji, posebice pri liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti savjet stručnjaka, posebice tamo gdje je lokalna prevalencija rezistencije takva da je uporaba lijeka upitna, kod barem nekih vrsta infekcija.

Osjetljivost stafilokoka na cefazolin je izvedena prema osjetljivosti na meticilin.

OSJETLJIVE VRSTE
<i>Gram pozitivne</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (osjetljiv na meticilin)
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<i>Haemophilus influenzae</i> +
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Skupine A, B, C i G β-hemolitičkih streptokoka
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
REZISTENTNE VRSTE
<i>Citrobacter</i> spp
<i>Enterobacter</i> spp (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>)
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp
<i>Staphylococcus</i> , rezistentan na meticilin
Indol pozitivni <i>Proteus</i> sojevi
<i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)
<i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Proteus mirabilis</i>)

Neke vrste navedenih rodova mogu biti više ili manje osjetljive na lijek nego što je naznačeno. Iz tog razloga preporučuje se provođenje testova osjetljivosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene 500 mg cefazolina, maksimalna razina u serumu od 20 do 40 µg/ml postignuta je nakon približno jednog sata. Nakon primjene 1 g cefazolina, postignute su maksimalne vrijednosti u serumu od 37-63 µg/ml.

U ispitivanju (na zdravim odraslim dobrovoljcima) kontinuirane intravenske infuzije cefazolina u dozama od 3,5 mg/kg tijekom jednog sata (tj. približno 250 mg) i 1,5 mg/kg tijekom sljedeća dva sata (tj. približno 100 mg) postignuta je ravnotežna koncentracija u serumu od 28 µg/ml tijekom trećeg sata primjene. Sljedeća tablica prikazuje prosječnu koncentraciju cefazolina u serumu nakon intravenske injekcije jednokratne doze od 1 g.

Serumske koncentracije (µg/ml) nakon intravenske primjene doze od 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 sat	2 sata	4 sata
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Biotransformacija

Cefazolin se ne metabolizira.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije cefazolina iz seruma je približno 1 sat i 35 minuta. Cefazolin se izlučuje urinom u biološki aktivnom obliku. Nakon intramuskularne primjene 500 mg, u roku od 6 sati bubrezima se eliminira 56 do 89% primljene doze, a unutar 24 sata od 80% do gotovo 100%. Nakon intramuskularne primjene 500 mg i 1 g, razina u urinu može doseći od 500 do 4000 µg/ml. Cefazolin se uglavnom uklanja iz seruma glomerularnom filtracijom: bubrežni klirens je 65 ml/min/1,73 m².

Distribucija

Vežanje cefazolina na proteine plazme iznosi 70 do 86%. Volumen distribucije je približno 11 l / 1,73 m². Kod davanja cefazolina bolesnicima bez opstrukcije žučnih vodova, razine cefazolina u žuči su više od onih u serumu u razdoblju od 90 do 120 minuta nakon primjene. Međutim, u slučajevima opstrukcije žučnih vodova, koncentracija antibiotika u žuči znatno je niža nego u serumu. Kod bolesnika s upalom moždanih ovojnica, koncentracija cefazolina u cerebrospinalnom likvoru varira između 0 do 0,4 µg/ml nakon primjene terapijskih doza. Cefazolin lagano prolazi kroz upaljenu sinovijalnu membranu te se koncentracija antibiotika u zglobnom prostoru može usporediti s koncentracijom u serumu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Cefazolin ima nisku akutnu toksičnost. Utvrđena je renalna toksičnost nakon ponovljene primjene kod kunića, ali ne i kod primjene u štakora ili pasa.

Cefazolin nije imao teratogeno ili drugo reproduktivno toksično djelovanje kod primjene u štakora, miševa i kunića. Nisu dostupna ispitivanja mutagenosti i kancerogenog potencijala cefazolina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Za preporučena otapala vidjeti dio 4.2. "Doziranje i način primjene" i dio 6.6. "Posebne mjere za zbrinjavanje".

Zepilen se ne smije miješati s otopinama za injekciju/infuziju koje nisu navedene u dijelu 4.2 "Doziranje i način primjene" i dijelu 6.6. "Posebne mjere za zbrinjavanje".

Cefazolin nije kompatibilan s amikacin disulfatom, amobarbital natrijem, askorbatnom kiselinom, bleomicin sulfatom, kalcijevim glukoheptonatom, cimetidinom, kolistin metansulfatnatrijem, eritromicinom, oksitetraciklinom, pentobarbital natrijem, tetraciklinom.

6.3 Rok valjanosti

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju: trideset šest (36) mjeseci.

Pripremljena otopina: Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah.

Razrijeđenoj otopini za infuziju potvrđena je fizikalno-kemijska stabilnost do 24 sata ako se čuva na temperaturi 2-8°C.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.

Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i otapanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bistrog bezbojnog stakla tipa I, zatvorena sa sivim bromobutilnim čepom i aluminijskim poklopcem (sa ili bez plastičnog flip-off poklopca). Svaka bočica sadrži 1 g cefazolina u obliku cefazolinnatrija. U kutiji se nalazi 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Rekonstitucija i primjena sadržaja bočice se treba odvijati u prikladnim uvjetima s aseptičkim mjerama predostrožnosti. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati ima li vidljivih čestica ili promjene boje.

Rekonstitucija

Prašak rekonstituirati, bez obzira na način primjene, sa sterilnom vodom za injekcije prema sljedećoj tablici razrjeđenja. Nakon dodatka vode za injekcije, bočicu dobro protresti do potpunog otapanja praška.

Tablica razrjeđenja

<i>Sadržaj bočice</i>	<i>Volumen otapala</i>	<i>Dobiveni volumen</i>	<i>Koncentracija</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Intramuskularna injekcija

Nakon rekonstitucije, potrebnu dozu otopine treba injicirati u mišić velike mase.

Direktna intravenska injekcija

Bočica praška se prvo rekonstituira prema gore navedenim uputama s 2,5 ml sterilne vode za injekcije, a zatim dodatno razrijediti s najmanje 10 ml sterilne vode za injekcije. Potrebna doza otopine se polako injicira tijekom 3 do 5 minuta, a vrijeme injiciranja ne smije biti kraće od tri minute. Lijek se može dati direktno u venu ili u intravensku infuzijsku liniju.

Intravenska primjena

Nakon rekonstitucije bočice praška, prema gore navedenim uputama s 2,5 ml sterilne vode za injekcije, sadržaj treba dodatno razrijediti u 50 ml do 100 ml vode u jednoj od sljedećih infuzijskih tekućina:

- 0,9% natrijev klorid
- 0,9% natrijev klorid i 5% dekstroze
- 0,45% natrijev klorid i 5% dekstroze
- Ringer-laktat otopina

Intermitentna ili kontinuirana infuzija

Lijek se može primijeniti intravenski, kao intermitentna infuzija ili kontinuirana infuzija.

Zepilen se može davati u kombinaciji s već postojećom intravenskom terapijom, bilo u primarnoj boci za infuziju ili u sekundarnoj boci za infuziju.

Ukupna dnevna doza jednaka je kao i za intramuskularnu primjenu.

OPREZ: Pojedinačne doze veće od 1 g treba primijeniti tijekom 30 do 60 minuta.

Sadržaj Zepilen bočice je namijenjen samo za jednokratnu uporabu, a neiskorišteni lijek i upotrijebljeni pribor treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd,
1-10 Constantinoupoleos Str.,
3011, Limassol,
Cipar

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

HR-H-736644517

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12.06.2008./21.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.10.2023.