

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cefazolin-MIP, 2g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: cefazolin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca od 100 ml sadrži 2096 mg cefazolin-natrijuma (što odgovara 2000 mg cefazolina).
Sadržaj natrijuma po boci: 96 mg, što odgovara 4,2 mmol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Beo ili skoro beo prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefazolin je indikovano za lečenje sledećih ozbiljnih infekcija kod odraslih i dece starije od 1 meseca (videti odeljke 4.2 i 4.4) izazvanih osetljivim mikroorganizmima (videti odeljak 5.1):

- **Infekcije respiratornog trakta** čiji su izazivači: *S. pneumoniae*, *Klebsiella species*, *H. influenzae*, *Staph. aureus* (penicilin osetljivi i penicilin rezistentni sojevi) i beta hemolitički streptokok grupe A.

- **Infekcije urogenitalnog trakta** čiji su izazivači: *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella*.

- **Infekcije bilijarnog trakta** čiji su izazivači: *E. coli*, razni sojevi streptokoka, *P. mirabilis*, *Klebsiella* i *Staph. aureus*.

- **Infekcije kože i mekih tkiva** čiji su izazivači: *Staph. aureus* (penicilin osetljivi i penicilin rezistentni sojevi), beta hemolitički streptokok grupe A, kao i drugi sojevi streptokoka.

- **Infekcije kostiju i zglobova** čiji je izazivač *S. aureus*.

- **Septikemija** čiji su izazivači: *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* (penicilin osetljivi i penicilin rezistentni sojevi), *P. mirabilis*, *E. coli* i *Klebsiella*.

- **Endokarditis** čiji su izazivači *S. aureus* (penicilin osetljivi i penicilin rezistentni sojevi) i beta hemolitički streptokok grupe A.

Perioperativna profilaksa: Profilaktička primena cefazolina preoperativno, intraoperativno i postoperativno može da smanji učestalost nekih postoperativnih infekcija kod pacijenata podvrgnutih hirurškim intervencijama koje se ubrajaju u kontaminirajuće ili potencijalno kontaminirajuće.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje, način primene i interval doziranja zavise od ozbiljnosti infekcije, osetljivosti patogena na cefazolin i stanja pacijenta (npr. bubrežna funkcija).

Uobičajeno doziranje kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa normalnom bubrežnom funkcijom:

Infekcija izazvana visoko osetljivim patogenima:

Uobičajeno doziranje kod odraslih je 1 - 2 g dnevno, podeljeno u dve ili tri jednake doze (po jedna doza na svakih 8 ili 12 sati).

Infekcija izazvana manje osetljivim patogenima:

Uobičajeno doziranje kod odraslih je 3 - 4 g dnevno, podeljeno u tri ili četiri jednake doze (po jedna doza na svakih 6 ili 8 sati).

Kod ozbiljnih infekcija koje su životno ugrožavajuće primenjuje se doza od 6 g do 12 g dnevno, podeljena u tri ili četiri jednake doze (po jedna doza na svakih 6 ili 8 sati).

Perioperativna profilaktička primena:

Da bi se sprečila postoperativna infekcija pri kontaminirajućoj ili potencijalno kontaminirajućoj hirurškoj intervenciji kod odraslih i adolescenata, preporučuju se sledeće doze:

- 1 g i.v., primenjuje se 30 minuta ili 1 sat pre početka operacije;
- za dugotrajne hirurške intervencije (npr. 2 sata i duže) 500 mg – 1g i.v. tokom hirurške intervencije (uz prilagođavanje doza i intervala doziranja u skladu sa trajanjem hirurške intervencije);
- 500 mg – 1 g i.v. svakih 6-8 sati u toku 24 sata posle operacije. Izuzetno, u nekim slučajevima lek se može primenjivati do 5 dana po završetku operacije.

Značajno je da se:

- preoperativna doza primeni neposredno pre početka hirurške intervencije (30 minuta – 1 sat), kako bi se postigle odgovarajuće koncentracije antibiotika u serumu i tkivima u trenutku početnog hirurškog reza;
- cefazolin treba primeniti, ako je potrebno, u odgovarajućim intervalima tokom hirurške intervencije, kako bi se obezbedila dovoljna koncentracija antibiotika u trenucima kada se očekuje najveća izloženost infektivnim mikroorganizmima.

Podešavanje doza kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:

Odraslim osobama sa oštećenom funkcijom bubrega može da bude potrebna manja doza, kako bi se izbeglo akumuliranje leka. Takvo smanjenje doze može da se odredi nakon određivanja koncentracije leka u krvi. Ukoliko to nije moguće, onda doziranje može da se odredi na osnovu klirensa kreatinina.

Kod oštećene funkcije bubrega treba dati odgovarajuću početnu dozu. Dalje doziranje je potrebno prilagoditi stepenu oštećenja bubrežne funkcije, ozbiljnosti infekcije i osetljivosti patogena na cefazolin.

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, šema lečenja zavisi od uslova hemodijalize. Videti odeljak 4.4.

Cefazolin se može koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega uz sledeće prilagođavanje doze:

Klirens kreatinina (ml/min)	Koncentracija kreatinina u serumu (mg/100 ml)	Dnevna doza	Interval doziranja
≥ 55	$\leq 1,5$	uobičajena doza	nepromenjen
35-54	1,6-3,0	uobičajena doza	najmanje na svakih 8 sati
11-34	3,1-4,5	polovina uobičajene doze	svakih 12 sati
≤ 10	$\geq 4,6$	polovina uobičajene doze	svakih 18-24 sata

Odojčad (uzrasta iznad 1 mesec) i deca:

Kod dece, ukupna dnevna doza od 25 mg/kg telesne mase do 50 mg/kg telesne mase, podeljena u 3 do 4 jednake doze, efikasna je za većinu umereno ozbiljnih infekcija. Za ozbiljne infekcije ukupna dnevna doza se može povećati na 100 mg/kg telesne mase.

Deca sa oštećenjem funkcije bubrega:

Kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega (kao i odraslima) može da bude potrebna manja doza od uobičajene, kako bi se sprečilo akumuliranje leka. Smanjenje doze može da se odredi nakon određivanja koncentracije leka u krvi. Ukoliko to nije moguće, onda doziranje može da se odredi na osnovu klirensa kreatinina.

Kod oštećenja funkcije bubrega treba dati odgovarajuću početnu dozu. Dalje doziranje je potrebno prilagoditi stepenu oštećenja bubrežne funkcije, ozbiljnosti infekcije i osetljivosti patogena na cefazolin.

Kod dece sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 40-70 ml/min), potrebno je primeniti 60% uobičajene dnevne doze, podeljene u dve jednake pojedinačne doze na svakih 12 sati.

Kod dece sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 20-40 ml/min), potrebno je primeniti 25% uobičajene dnevne doze, podeljene u dve jednake pojedinačne doze na svakih 12 sati.

Deci sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-20 ml/min) potrebno je primeniti 10% uobičajene dnevne doze koja se primenjuje na 24 sata.

Prevremeno rođena deca i novorođenčad (uzrasta ispod 1 meseca):

Kako bezbedna upotreba kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi (beba uzrasta do mesec dana) nije utvrđena, primena cefazolina kod ove grupe pacijenata se ne preporučuje.

Videti odeljak 4.4.

Starije osobe:

Kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Način primene

Lek Cefazolin-MIP se primenjuje intravenski, u obliku injekcije/infuzije.

Priprema rastvora spremnog za upotrebu:

Suvi prašak se rastvara u vodi za injekcije, 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili u 5% rastvoru glukoze.

Boce su namenjene za jednokratnu upotrebu nakon pripreme rastvora.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

Podela na pojedinačne doze:

Dnevne doze od 2 do 3 g cefazolina mogu da se aplikuju polako (tokom 3-5 minuta) putem intravenske injekcije u 2 odnosno 3 pojedinačne doze od po 1 g.

Kod većih dnevnih doza cefazolina (4 do 6 g), zbog ravnomernosti i duže održivosti delovanja, prednost se daje intravenskoj infuziji. Dnevne doze od 4 g cefazolina treba da se daju u 2 infuzije po 2 g, dnevne doze od 6 g cefazolina u 3 infuzije po 2 g. Trajanje infuzije svaki put treba da iznosi 30 do 120 minuta.

Napomena:

Rastvor pripremljen za intravensku upotrebu izaziva bolove kod neprimerene aplikacije (intramuskularna ili slučajna paravenska aplikacija).

Kod pacijenata sa teškim poremećajima balansa elektrolita treba obratiti pažnju na sadržaj natrijuma u preparatu (96 mg po injekcionoj boci).

4.3. Kontraindikacije

Cefazolin je kontraindikovao kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na cefazolin ili druge cefalosporine.

Lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa ranije zabeleženom trenutnom i/ili teškom preosetljivošću na penicilin ili neki drugi beta-laktamski antibiotik.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa alergijskom dijatezom, bronhijalnom astmom ili polenskom kijavicom. Pre primene cefazolina treba proveriti da li su se ranije javile reakcije preosetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike (peniciline ili cefalosporine).

Kod pacijenata kod kojih se jave alergijske reakcije, primenu leka treba prekinuti i započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

Treba uzeti u obzir mogućnost ukrštene alergijske reakcije sa drugim cefalosporinima, kao i povremeno pojavljivanje ukrštene alergijske reakcije sa penicilinima.

Kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na penicilin, treba razmotriti mogućnost ukrštene alergijske reakcije sa drugim beta-laktamima, poput cefalosporina.

Primena cefazolina može veoma retko dovesti do poremećaja koagulacije krvi. Pod povećanim rizikom su pacijenti sa faktorima rizika koji mogu dovesti do deficita vitamina K ili uticati na druge mehanizme koagulacije (parenteralna ishrana, malnutricija, oštećenje funkcije jetre i bubrega, trombocitopenija). Isto važi i za prateća oboljenja (npr. hematološka oboljenja, ulkus želuca i creva) koja mogu izazvati ili pogoršati krvarenje. U takvim slučajevima potrebno je kontrolisati *Quick* vrednost, a u slučaju njenog smanjenja potrebno je nadoknaditi vitamin K (10 mg nedeljno).

Prekomerno razmnožavanje rezistentnih mikroorganizama

Prilikom primene skoro svih antibiotika postoje izveštaji o slučajevima kolitisa usled upotrebe antibiotika, čiji stepen težine može da bude blag do životno ugrožavajući (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno da se kod pacijenata, kod kojih tokom ili nakon primene antibiotika dođe do pojave dijareje, razmotri dijagnoza kolitisa. Primenu cefazolina treba odmah obustaviti ako dođe do kolitisa povezanog sa antibioticima, obratiti se lekaru i započeti sa odgovarajućom terapijom. Kontraindikovana je upotreba antiperistaltika.

Produžena primena cefazolina može dovesti do rasta broja rezistentnih, odnosno neosetljivih, mikroorganizama. Zbog moguće superinfekcije pacijente je potrebno pažljivo nadzirati. Ukoliko se ona pojavi, treba preduzeti odgovarajuće mere lečenja.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i glomerularnom filtracijom manjom od 55 ml/min treba imati u vidu da može doći do nakupljanja cefazolina, zato treba prilagoditi doziranje, odnosno smanjiti dozu leka ili produžiti interval doziranja prema uputstvima datim u odeljku 4.2.

Cefazolin nije pogodan za lečenje meningitisa zbog slabe penetracije u cerebrospinalnu tečnost.

Dugotrajna terapija ili terapija visokim dozama

Tokom dugotrajnog ili lečenja sa visokim dozama preporučuje se redovna kontrola funkcija sistema organa, uključujući funkcije bubrega, jetre i hematopoetskog sistema. Zabeležena su povećanja vrednosti enzima jetre i promene u krvnoj slici (videti deo 4.8).

Kod pacijenata sa hipertenzijom ili srčanom insuficijencijom treba uzeti u obzir sadržaj natrijuma u rastvoru za injekciju.

Cefazolin se ne sme davati prevremeno rođenoj deci i novorođenčadi uzrasta ispod jednog meseca, pošto ne postoje iskustva niti je dokazana bezbednost primene.

Uticaj na laboratorijske analize

Prilikom sprovođenja laboratorijskih analiza može doći do lažno pozitivnih rezultata na glukozu u mokraći, ako se koriste Benediktov reagens, Felingov rastvor ili Clinitest tablete, ali ne i pri upotrebi enzimskih metoda detekcije.

Indirektni i direktni *Coombs*-ov test takođe može dati lažno pozitivne rezultate. Ovo može da bude slučaj kod novorođenčadi čije su majke pre porođaja dobijale cefalosporine.

Lek se ne sme primenjivati intratekalno. Posle intratekalne primene cefazolina zabeleženi su izveštaji o teškoj intoksikaciji centralnog nervnog sistema (uključujući konvulzije).

Ovaj lek sadrži 48 mg (2,1 mmol) natrijuma po gramu cefazolina, što odgovara 2,4 % maksimalnog preporučenog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odrasle osobe.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana istovremena primena

Antibiotici

Cefazolin se ne sme istovremeno primenjivati sa bakteriostatskim antibioticima (kao što su tetraciklini, sulfonamidi, eritromicin, hloramfenikol) zbog antagonističkog delovanja koje je primećeno u *in vitro* uslovima.

Istovremena primena se ne preporučuje

Probenecid

Renalni klirens Cefazolina se smanjuje kada se primenjuje istovremeno sa probenecidom.

Mere opreza

Antikoagulansi

Cefazolin retko može da dovede do poremećaja koagulacije krvi (videti odeljak 4.8). Kod istovremene terapije lekovima koji utiču na koagulaciju (npr. visoke doze heparina, oralni antikoagulansi), moraju se redovno kontrolisati parametri koagulacije.

Nefrotoksične supstance

Nije isključeno da cefazolin pojačava nefrotoksično dejstvo antibiotika (aminoglikozida, kolistina, polimiksina B) i diuretika (npr. furosemda). Zbog toga je, u slučaju ovakve terapije, potrebno kontrolisati funkciju bubrega.

Vitamin K1

Neki cefalosporini, kao što su cefamandol, cefazolin i cefotetan mogu da imaju uticaja na metabolizam vitamina K1, naročito u slučajevima nedostatka ovog vitamina. Zbog toga može biti potrebno nadoknaditi vitamin K1 upotrebom njegovih suplemenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni cefazolina kod trudnica su ograničeni.

Cefazolin bi u trudnoći, a naročito u prvom trimestru trebalo davati nakon pažljive procene koristi u odnosu na rizik.

Dojenje

Cefazolin se u malim koncentracijama izlučuje u majčino mleko. Kod dojenih beba može doći do senzibilizacije, promena crevne flore i infekcija bakterijom *Candida*. Zbog toga tokom terapije ovim lekom treba prekinuti dojenje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju cefazolina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, mogu nastati neželjena dejstva (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica), koja mogu da utiču na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Klasa sistema organa</i>	<i>Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</i>	<i>Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)</i>	<i>Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)</i>	<i>Veoma retko ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>					dugotrajna ili ponovljena primena može dovesti do superinfekcija ili kolonizacije rezistentnim bakterijama ili gljivicama (oralna

					kandidijaza, vaginalna monilijaza)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocito- penija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija, agranulocitoza, hemolitička anemija	poremećaji koagulacije, krvarenja*		
Poremećaji imunskog sistema	alergijske reakcije na koži, kao što su eritem, urtikarija, pruritus	teške reakcije preosetljivosti kao što je angioneurotski edem i povišena telesna temperatura izazvana lekom		životno ugrožavajući anafilaktički šok**	
Poremećaji nervnog sistema					glavobolja, vertigo, parestezije, nadraženost centralnog nervnog sistema, mioklonija, konvulzije §
Gastro- intestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, meteorizam, bolovi u abdomenu #				pseudomembrano- zni kolitis +
Hepatobili- jarni poremećaji		blago, prolazno povećanje vrednosti AST, ALT i alkalne fosfataze		reverzibilni hepatitis i holestatska žutica	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			intersticijski nefritis i ostala oboljenja bubrega \$		

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		flebitis, tromboflebitis			
---	--	--------------------------	--	--	--

* Ugroženi su pacijenti sa faktorima rizika koji mogu dovesti do nedostatka vitamina K ili utiču na druge mehanizme koagulacije, kao i pacijenti sa oboljenjima koja izazivaju krvarenje ili ih mogu pojačati (videti odeljak 4.4).

** Može zahtevati hitnu medicinsku pomoć.

§ Kod predoziranja ili kod neprilagođene doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

U većini slučajeva simptomi su blagi i često se povlače tokom ili nakon završetka terapije.

+ Kod teških i upornih dijareja treba razmotriti postojanje pseudomembranoznog kolitisa, što zahteva prekid terapije i hitno uvođenje odgovarajućih mera. Lekovi koji usporavaju crevnu peristaltiku su kontraindikovani.

\$ Najčešće kod teško obolelih pacijenata koji uzimaju više lekova.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje cefazolinom može da prouzrokuje bol, inflamaciju i flebitis na mestu primene injekcije. Primena veoma velikih doza parenteralnih cefalosporina može da ima za posledicu vrtoglavicu, parestezije, nadraženost centralnog nervnog sistema, mioklonus i glavobolju. Posle predoziranja nekim cefalosporinima, naročito kod pacijenata sa oboljenjima bubrega, mogu da nastanu grčevi.

Posle predoziranja mogu se uočiti sledeća odstupanja u laboratorijskim nalazima: povećanje koncentracije kreatinina, BUN-a, vrednosti enzima jetre i bilirubina, pozitivan *Coombs*-ov test, trombocitoza, trombocitopenija, eozinofilija, leukopenija i produženje protrombinskog vremena.

Terapija

Ukoliko se jave konvulzije, treba odmah prekinuti primenu ovog leka. Lečenje nekim antikonvulzivom može biti potrebno. Indikovano je precizno praćenje vitalnih telesnih funkcija, kao i odgovarajućih laboratorijskih parametara. U slučaju jakog predoziranja, naročito kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, od pomoći može biti kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije, ukoliko druge terapijske mere ne daju rezultate. Međutim, ne postoje odgovarajući podaci koji bi ovo potkrepili. Peritonealna dijaliza nije efikasna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lekovi za sistemska primenu; ostali beta-laktam antibakterijski lekovi; cefalosporini, I generacija

ATC šifra: J01DB04

Cefazolin je beta-laktamski antibiotik iz grupe cefalosporina za parenteralnu primenu.

Mehanizam dejstva

Mehanizam delovanja cefazolina zasniva se na inhibiciji sinteze ćelijskog zida bakterije (tokom faze rasta) blokiranjem penicilin-vezujućih proteina (engl. *Penicillin Binding Proteins*, PBPs), kao npr. transpeptidaza, a rezultat toga je baktericidno dejstvo.

Veza između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost u suštini zavisi od vremena tokom kog je koncentracija aktivne supstance iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) uzročnika.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na cefazolin može da se zasniva na sledećim mehanizmima:

- Inaktivacija beta-laktamazama: cefazolin poseduje široku stabilnost u odnosu na penicilinaze gram-pozitivnih bakterija, ali ima nisku stabilnost prema brojnim plazma-kodiranim beta-laktamazama, npr. beta-laktamaze sa proširenim spektrom (tzv. *extended spectrum betalactamases*, *ESBLs*) ili hromozomski kodiranim beta-laktamazama tipa AmpC.
- Redukovani afinitet PBP prema cefazolinu: stečena rezistencija kod pneumokoka i drugih streptokoka zasniva se na modifikacijama postojećih PBP kao posledica mutacije. Za rezistenciju kod stafilokoka rezistentnih na meticilin (oksacilin) odgovorno je stvaranje dodatnog PBP sa smanjenim afinitetom prema cefazolinu.
- Nedovoljna penetracija cefazolina kroz spoljni zid ćelije kod gram-negativnih bakterija može da dovede do toga da PBP ne budu u dovoljnoj meri blokirani.
- Cefazolin može efleksnim pumpama aktivno da se transportuje iz ćelije. Postoji parcijalna ili potpuna ukrštena rezistencija cefazolina sa drugim cefalosporinima i penicilinima.

Granične vrednosti

Ispitivanje osetljivosti na cefazolin je sprovedeno korišćenjem dilucionog metoda. Utvrđene su sledeće vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija za osetljive i rezistentne mikroorganizme.

EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) granične vrednosti su prikazane u tabeli u nastavku:

Mikroorganizam	Senzitivan	Rezistentan
<i>Viridans grupa streptococci</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
Granične vrednosti koje nisu specifične za vrste* (izuzetak: <i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

* zasnovano prvenstveno na farmakokinetici u serumu.

¹⁾ za *Staphylococcus* spp. preuzima se rezultat testiranja oksacilina, odn. cefoksitina. Meticilin (oksacilin)-rezistentne stafilokoke se nezavisno od rezultata testa smatraju kao rezistentne na cefalosporine.

Prevalenca stečene rezistencije

Prevalenca stečene rezistencije pojedinih vrsta može lokalno i tokom vremena da varira, pa su zbog toga potrebne lokalne informacije o rezistentnosti – pogotovo radi adekvatnog lečenja teških infekcija. Ako je usled lokalne situacije rezistentosti delotvornost cefazolina dovedena u pitanje, onda je potrebna konsultacija sa stručnjacima u vezi sa terapijom. Kod teških infekcija ili kod neuspeha terapije treba mikrobiološki utvrditi uzročnika i njegovu osetljivost na cefazolin.

Prevalenca stečene rezistencije u Nemačkoj na osnovu podataka tokom poslednjih 5 godina iz nacionalnih projekata i studija nadzora rezistencije (stanje: januar 2016.):

Uobičajeno osetljive vrste
aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Vrste, kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem kod primene
aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> □
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermedijeran 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>
Prirodno rezistentne vrste
aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentan na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (rezistentan na penicilin)
Aerobni gram-negativni 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>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

° Prilikom objavljivanja tabele nisu postojali aktuelni podaci. U primarnoj literaturi, standardnim delima i preporukama terapije smatraju se da su osetljivi.

§ Prirodna osetljivost većine izolata je u intermedijernom području.

+ U najmanje jednom regionu stopa rezistencije iznosi preko 50%.

□ U ambulantnoj praksi stopa rezistencije je <10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracija u serumu (mikrogram/ml) posle intravenske primene; doza 1 g

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

Posle intravenske primene poluvreme eliminacije iznosi približno 1,4 sata.

Resorpcija

Posle intravenske infuzije cefazolina u dozi od 3,5 mg/kg telesne mase (oko 250 mg) u trajanju od jednog sata, a zatim doze od 1,5 mg/kg telesne mase (oko 100 mg) u trajanju od 2 sata, došlo je do postizanja ravnomerne koncentracije leka u serumu od oko 28 mikrograma/ml u toku trećeg sata.

Kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi (2 l/sat) srednje koncentracije leka u serumu posle 24-časovne instilacije rastvora koncentracije 50 mg/l, odnosno 150 mg/l, iznose 10 mikrograma/ml odnosno 30 mikrograma/ml.

Kod primene 50 mg/l, srednja maksimalna koncentracija cefazolina iznosila je 29 mikrograma/ml (3 pacijenta) odnosno kod primene 150 mg/l, 72 mikrograma/ml (6 pacijenata).

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 65 do 92%. Volumen distribucije je približno 11 l/1,73 m².

Prilikom primene cefazolina pacijentima bez opstrukcije žučnih kanala, cefazolin se pojavljuje u tkivu žučne kese i u žučnoj kesi u koncentracijama koje su značajno veće od koncentracija u serumu. Ukoliko, međutim, postoji opstrukcija žučnih puteva, onda je koncentracija leka u žuči znatno manja nego u serumu.

Cefazolin slabo prolazi u cerebrospinalnu tečnost (čak i u slučaju meningitisa) i u očnu vodicu.

Cefazolin prolazi inflamiranu sinovijalnu membranu, a koncentracija leka koja je postignuta u području zgloba, može se uporediti sa koncentracijom u serumu.

Cefazolin prolazi kroz placentu, u krv pupčane vrpce i plodovu vodu. Cefazolin se u veoma maloj koncentraciji nalazi u majčinom mleku.

Biotransformacija i eliminacija

Cefazolin se nepromenjen izlučuje urinom i to uglavnom putem glomerularne filtracije, a manjim delom tubularnom sekrecijom.

Cefazolin se može ukloniti iz krvi dijalizom (hemodijaliza i peritonealna dijaliza). Ekstrakcija kod dijalize u trajanju od 6 sati iznosi 23%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal nije utvrđen u ispitivanjima mutagenosti ili dugoročnim ispitivanjima na životinjama.

Reproduktivna ispitivanja na pacovima u dozama od 500 mg i 1 g cefazolina/kg telesne mase, nisu ukazala na uticaj cefazolina na reproduktivnu sposobnost ili razvoj ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Cefazolin nije kompatibilan sa amikacin-disulfatom, amobarbital-natrijumom, askorbinskom kiselinom, bleomicin-sulfatom, kalcijum-glukoheptonatom, kalcijum-glukonatom, cimetidin-hidrohloridom, kolistinmetansulfonat-natrijumom, eritromicin-glukoheptonatom, kanamicin-sulfatom, oksitettraciklin-hidrohloridom, lidokain-hidrohloridom, pentobarbital-natrijumom, polimiksin B-sulfatom i tetraciklin-hidrohloridom.

Takođe videti odeljak 4.5.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe pripremljenog rastvora za injekciju/infuziju

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora tokom 12 sati na temperaturi do 25 °C i 24 sata na temperaturi od 2-8 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah upotrebiti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako se rekonstitucija ne izvodi u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Boca od bezbojnog stakla od 100 ml (hidrolitičke otpornosti III) sa gumenim (halogenobutilnim) čepom i aluminijumskim prstenom sa plavim PP poklopcem.

Pakovanje leka: kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 boca.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za injekcionu primenu se priprema tako što se prašak rastvori u najmanje 10 ml vode za injekcije, izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze (za informacije o doziranju videti odeljak 4.2).

Rastvor za infuzionu primenu se priprema tako što se prašak rastvori u najmanje 10 ml vode za injekcije, izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze i nakon toga se dalje razblaži sa 100 ml

odgovarajućeg infuzionog rastvora i polako primeni putem intravenske infuzije. Trajanje infuzije svaki put treba da iznosi 30 do 120 minuta (za informacije o doziranju videti odeljak 4.2).

Rastvor za injekciju ili infuziju leka Cefazolin-MIP, 2 g, je blede žute boje. Razlike u intenzitetu boje nemaju uticaj na efikasnost i bezbednost ovog antibiotika. Nemojte koristiti zamućene rastvore ili rastvore koji sadrže vidljive čestice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MIP PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 10z, sprat 2.
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001982252 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.