

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cefazolin Pharmanova, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
INN: cefazolin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g cefazolina u obliku cefazolin-natrijuma.
Jedna bočica sadrži 2,2 mmol (ili 50,6 mg) natrijuma po dozi (1 g).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Beo ili skoro beo prašak, veoma higroskopan.
Pripremljeni rastvor ima vrednost pH 4,0 do 6,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefazolin je indikovano za lečenje teških infekcija kod odraslih i dece uzrasta iznad 1 meseca (videti odeljke 4.2 i 4.4) uzrokovane mikroorganizmima osetljivim na cefazolin (videti odeljak 5.1):

-Infekcije respiratornog trakta čiji su izazivači: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (penicilin-osetljivi i penicilin-rezistentni sojevi) i beta hemolitički streptokok grupe A.

-Infekcije urogenitalnog trakta čiji su izazivači: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella*.

-Infekcije bilijarnog trakta čiji su izazivači: *Escherichia coli*, razni sojevi streptokoka, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* i *Staphylococcus aureus*.

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

-Infekcije kostiju i zglobova čiji je izazivač *Staphylococcus aureus*

-Septikemija čiji su izazivači: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (penicilin-osetljivi i penicilin-rezistentni sojevi), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*

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

Perioperativna profilaksa: preoperativna, intraoperativna i postoperativna profilaksa radi smanjenja učestalosti određenih postoperativnih infekcija kod pacijenata podvrgnutih hirurškim procedurama koje se ubrajaju u kontaminirajuće ili potencijalno kontaminirajuće.

Treba uzeti u obzir zvanične vodiče za pravilnu upotrebu antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Doziranje, način primene i interval doziranja određuju se prema težini infekcije, osetljivosti patogena na cefazolin i stanju pacijenta (npr. funkcije bubrega).

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina sa očuvanom funkcijom bubrega:

Infekcije izazvane veoma osetljivim patogenima

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

Infekcije izazvane manje osetljivim patogenima

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

Kod teških infekcija i infekcija koje ugrožavaju život, primenjuje se doza od 6 g do 12 g, podeljena u tri ili četiri jednake doze (po jedna doza na svakih 6 do 8 sati)

Perioperativna profilaktička primena

Za perioperativnu profilaksu kod odraslih i adolescenata, preporučuju se sledeće doze:

- 1 g intravenski ili intramuskularno, primenjuje se 30 minuta do 1 sat pre početka operacije;
- za dugotrajne hirurške intervencije (npr. 2 sata i duže) primenjuje se 500 mg – 1g intravenski ili intramuskularno, tokom operacije (uz prilagođavanje doza i intervala doziranja u skladu sa trajanjem operacije);
- 500 mg – 1 g intravenski ili intramuskularno svakih 6 do 8 sati, u toku 24 sata postoperativno, ili nakon operacija gde bi infekcija predstavljala poseban rizik, u periodu od 3 do 5 dana.

Značajno je da se:

- preoperativna doza primeni neposredno pre početka operacije (30 minuta do 1 sat), kako bi se postigle odgovarajuće koncentracije antibiotika u serumu i tkivima u trenutku početnog hirurškog reza;
- osim toga, ako postoji rizik od infekcije, cefazolin treba primenjivati u odgovarajućim intervalima tokom operacije, kako bi se obezbedila dovoljna koncentracija antibiotika u trenucima kada se očekuje najveća izloženost infektivnim mikroorganizmima.

Odrasli pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Odraslim osobama sa oštećenjem funkcije 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.

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, potrebno je dati odgovarajuću početnu dozu. Dalje doziranje je potrebno prilagoditi stepenu oštećenja funkcije bubrega, težini infekcije i osetljivosti patogena na cefazolin.

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, režim lečenja zavisi od uslova dijalize. Videti odeljak 4.4.

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

Klirens kreatinina (mL/min)	Kreatinin u serumu (mg/100 mL)	Dnevna doza	Interval doziranja
≥ 55	≤ 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	≥ 4,6	polovina uobičajene doze	svakih 18-24 sata

Odojčad (uzrasta iznad 1 meseca) i deca uzrasta do 12 godina:

Kod dece uzrasta iznad 1 meseca života, ukupna dnevna doza od 25 do 50 mg/kg telesne mase, podeljena u 3 do 4 pojedinačne doze, efikasna je za većinu umereno teških infekcija. Za teške infekcije, ukupna dnevna doza se može povećati do 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.

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, potrebno je dati odgovarajuću početnu dozu. Dalje doziranje je potrebno prilagoditi stepenu oštećenja funkcije bubrega, težini infekcije i osetljivosti patogena na cefazolin.

Klirens kreatinina (mL/min)	Procenat uobičajene dnevne doze
70-40	60% uobičajene dnevne doze, podeljene na 2 jednake pojedinačne doze, primenjene na svakih 12 sati
40-20	25% uobičajene dnevne doze, podeljene na 2 jednake pojedinačne doze, primenjene na svakih 12 sati
20-5	10% uobičajene dnevne doze, koja se primenjuje na svaka 24 sata

Prevrmeno 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 očuvanom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Način primene:

Lek Cefazolin Pharmanova se može primenjivati kao intramuskularna injekcija, intravenska injekcija ili intravenska infuzija.

Pripremljeni rastvor se primenjuje duboko intramuskularno ili intravenski.

Ne sme se primenjivati više od 500 mg cefazolina za jednu intramuskularnu primenu.

Lek Cefazolin Pharmanova namenjen za intramuskularnu primenu ne sme se primenjivati intravenski kada se rastvoru dodaje lokalni anestetik.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Intramuskularna primena

Nakon pripreme, rastvor treba primeniti duboko intramuskularno u veliku mišićnu masu.

Intravenska primena

Nakon pripreme, rastvor treba primeniti sporo tokom 3-5 minuta. Vreme injiciranja ne sme biti kraće od 3 minuta. Lek se može primeniti direktno u venu ili preko sistema ukoliko pacijent prima neki od infuzionih rastvora navedenih u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na cefazolin ili na druge cefalosporinske antibiotike.

Lek se ne sme koristiti u slučaju prethodne neposredne i/ili teške reakcije preosetljivosti 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 alergijskim rinitisom. Pre početka terapije cefazolinom potrebno je utvrditi da li se u anamnezi navode reakcije preosetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike (peniciline ili cefalosporine).

Kod pacijenata kod kojih se razvije alergijska reakcija primenu leka treba obustaviti i primeniti adekvatnu simptomatsku terapiju. Treba uzeti u obzir mogućnost povremene pojave ukrštene alergijske reakcije sa drugim cefalosporinima i penicilinima. Ukoliko je poznato da postoji preosetljivost na peniciline mora se uzeti u obzir ukrštena alergijska reakcija sa drugim beta-laktamima, npr. cefalosporinima.

Za vreme terapije cefazolinom u retkim slučajevima može doći do poremećaja koagulacije krvi. Posebno su ugroženi pacijenti sa faktorima rizika koji dovode do deficita vitamina K ili utiču na ostale mehanizme koagulacije (parenteralna ishrana, neuhranjenost, poremećaj funkcije jetre ili bubrega, trombocitopenija). Isto važi i za pacijente sa komorbiditetima koji mogu prouzrokovati ili pogoršati krvarenje (npr. hemofilija, gastrični ili duodenalni ulkusi). Zbog toga je u ovakvim slučajevima potrebno odrediti protrombinsko vreme, i ukoliko je smanjeno, uvesti terapiju vitaminom K (10 mg nedeljno).

Prekomerno razmnožavanje rezistentnih mikroorganizama

Pri primeni skoro svih antibiotika prijavljeni su slučajevi kolitisa povezanog sa primenom antibiotika, čija težina može biti blaga do životno ugrožavajuća (videti odeljak 4.8) Zbog toga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja dijareje tokom ili nakon upotrebe antibiotika. Ukoliko dođe do razvoja kolitisa povezanog sa primenom antibiotika, terapija cefazolinom se mora odmah obustaviti i uz konsultaciju lekara započeti primena adekvatne terapije. U ovakvoj situaciji je kontraindikovana primena antiperistaltika.

U slučaju dugotrajne primene cefazolina može doći do prekomernog razmnožavanja neosetljivih mikroorganizama. Zbog toga je od izuzetnog značaja stalno praćenje stanja pacijenta. Ukoliko tokom terapije dođe do razvoja superinfekcije treba primeniti odgovarajuće mere.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, čija je vrednost glomerularne filtracije manja od 55 mL/min, može se očekivati akumulacija cefazolina, zbog čega se doza mora smanjiti ili interval doziranja prema tome produžiti (videti odeljak 4.2)

Zbog slabe difuzije u cerebrospinalnu tečnost, cefazolin nije pogodan za lečenje meningitisa.

Dugotrajna terapija ili terapija velikim dozama

Tokom dugotrajne terapije ili terapije velikim dozama, savetuje se redovno praćenje funkcija sistema organa, uključujući bubrege, jetru i hematopoezu. Prijavljeni su slučajevi povećanih vrednosti enzima jetre i promena krvnih ćelija (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa hipertenzijom ili srčanom insuficijencijom, mora se uzeti u obzir sadržaj natrijuma u rastvoru za injekciju/infuziju.

Cefazolin ne treba primenjivati kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi, jer nema dovoljno iskustva, a bezbednost primene još uvek nije dokazana.

Uticaj na laboratorijske analize

Primena cefazolina može dovesti do pojave lažno pozitivnih rezultata laboratorijskih analiza glukoze u urinu pri upotrebi *Benedict*-ovog reagensa, *Fehling*-ovog rastvora ili *Clinitest* tableta, što nije slučaj ako se za detekciju koriste enzimске metode. Indirektni i direktni *Coombs*-ov test takođe može dati lažno pozitivne rezultate. Do ovoga može doći i kod novorođenčadi čije su majke primale cefalosporine pre porođaja.

Lek Cefazolin Pharmanova nije namenjen za intratekalnu primenu. Nakon intratekalne primene cefazolina, prijavljeni su slučajevi teške toksičnosti na nivou centralnog nervnog sistema (uključujući konvulzije).

Lek Cefazolin Pharmanova sadrži natrijum:

Ovaj lek sadrži 2,2 mmol (50,6 mg) natrijuma po dozi (bočica od 1 g). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana istovremena primena

Antibiotici

Cefazolin se ne sme primenjivati istovremeno sa bakteriostatskim antibioticima (npr. tetraciklini, sulfonamidi, eritromicin, hloramfenikol), jer je u *in vitro* ispitivanjima uočeno antagonističko delovanje.

Istovremena primena se ne preporučuje

Probenecid

Pri istovremenoj primeni sa probenicidom smanjuje se renalni klirens cefazolina.

Istovremena primena uz mere opreza

Antikoagulansi

U veoma retkim slučajevima, cefalosporini mogu izazvati poremećaje koagulacije krvi (videti odeljak 4.4). Praćenje parametara koagulacije je neophodno ukoliko se istovremeno primenjuju oralni antikoagulansi ili heparin u velikim dozama.

Nefrotoksične supstance

Ne može se isključiti da cefazolin pojačava nefrotoksični efekat antibiotika (npr. aminoglikozida, kolistina, polimiksina B) i diuretika (npr. furosemda). Pri istovremenoj primeni sa cefazolinom potrebno je pažljivo praćenje parametara funkcije bubrega.

Vitamin K1

Neki cefalosporini, kao što su cefamandol, cefazolin i cefotetan, mogu da utiču na metabolizam vitamina K1, posebno u slučajevima nedostatka ovog vitamina. Zbog toga može biti potrebno uvođenje terapije vitaminom K1.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno iskustva o primeni cefazolina kod trudnica. Zbog toga cefazolin treba primenjivati tokom trudnoće samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika. Ovo se posebno odnosi na prvi trimestar.

Dojenje

Cefazolin se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Kod dojene dece čije su majke na terapiji ovim lekom može doći do senzibilizacije, promena u crevnoj flori kao i infekcije gljivicama roda *Candida*. U ovakvim slučajevima treba prekinuti dojenje tokom terapije cefazolinom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, može doći do pojave neželjenih dejstava (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica) koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videte odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva opisana u nastavku su navedena saglasno MedDRA konvenciji, razvrstana prema klasama sistema organa i sledećim kategorijama učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),

retko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$)

veoma retko ($< 1/10.000$) i

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno: trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija, agranulocitoza, hemolitička anemija.

Retko: poremećaji koagulacije krvi, krvarenje*

Poremećaji imunskog sistema

Često: alergijske reakcije na koži kao što su eritem, urtikarija i pruritus.

Povremeno: teške reakcije preosetljivosti kao što je angioneurotski edem i povišena telesna temperatura izazvana lekom.

Veoma retko: životno ugrožavajući anafilaktički šok**

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznata učestalost: glavobolja, vertigo, parestezija, ekscitacija centralnog nervnog sistema, mioklonija i konvulzije[§]

Gastrointestinalni poremećaji

Često: dijareja, povraćanje, mučnina, gubitak apetita, meteorizam, bolovi u stomaku[#]

Nepoznata učestalost: pseudomembranozni kolitis⁺

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: blago, prolazno povećanje vrednosti AST, ALT i alkalne fosfataze

Veoma retko: reverzibilni hepatitis i holestatska žutica

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: intersticijalni nefritis i druga oboljenja bubrega[§]

Infekcije i infestacije

Nepoznata učestalost: dugotrajna ili ponovljena primena može dovesti do superinfekcije ili kolonizacije rezistentnim bakterijama ili gljivicama (oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: flebitis, tromboflebitis.

* Ugroženi su pacijenti sa faktorima rizika koji dovode do nedostatka vitamina K ili utiču na druge mehanizme koagulacije krvi, kao i pacijenti sa oboljenjima koja izazivaju krvarenje.

** Može zahtevati hitnu medicinsku pomoć.

§ Posebno u slučaju predoziranja ili neadekvatnog doziranja kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

U većini slučajeva, simptomi su blagi i često se povlače tokom ili nakon obustave terapije

+ U slučaju teške i uporne dijareje tokom ili nakon terapije cefazolinom, neophodna je konsultacija lekara, zato što ovo može biti znak ozbiljnog oboljenja (pseudomembranozni kolitis) koje se mora odmah lečiti. Pacijente treba savetovati da ne koriste lekove koji usporavaju crevnu peristaltiku.

§ Uglavnom uočeno kod teško bolesnih pacijenata koji su bili na terapiji više od jednim lekom

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 izazvati bol, zapaljenje i flebitis na mestu primene leka.

Primena veoma velikih doza cefalosporina parenteralnim putem može da ima za posledicu vrtoglavicu, parestezije, ekscitaciju centralnog nervnog sistema, miokloniju i glavobolju. Nakon predoziranja cefalosporinima, mogu se javiti konvulzije, posebno kod pacijenata sa oboljenjima bubrega. Nakon predoziranja, može doći do pojave sledećih odstupanja od referentnih opsega u rezultatima laboratorijskih analiza: povećanje koncentracije kreatinina, azotnih materija u krvi (engl. *blood urea nitrogen* – BUN), enzima jetre i bilirubina, pozitivan *Coombs*-ov test, trombocitoza, trombocitopenija, eozinofilija, leukopenija i produženje protrombinskog vremena.

Terapija

Ukoliko nastupe konvulzije, primenu cefazolina treba odmah obustaviti. Može biti potrebna primena antikonvulzivne terapije. Potrebno je pažljivo praćenje vitalnih funkcija i odgovarajućih vrednosti laboratorijskih analiza. U slučaju teškog predoziranja, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije može biti od koristi ukoliko druge terapijske mere ne daju rezultate. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka koji bi potkrepili ovakvu vrstu lečenja. Peritonealna dijaliza nije efikasna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lekovi za sistemsku 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 kojeg je nivo aktivne supstance iznad minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC) patogena.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na cefazolin može da se zasniva na sledećim mehanizmima:

- Inaktivacija beta-laktamazama: cefazolin poseduje visok stepen stabilnosti u odnosu na penicilinaze Gram-pozitivnih bakterija, ali samo nisku stabilnost prema brojnim plazma-kodiranim beta laktamazama, tzv. beta-laktamazama sa proširenim spektrom (engl. *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 efluksnim pumpama aktivno da se transportuje iz ćelije.
- Postoji parcijalna ili potpuna unakrsna 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

Mikroorganizam	Senzitivan	Rezistentan
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	≤ 0,5 mg/L	> 0,5 mg/L
Granične vrednosti koje nisu specifične za vrste* (izuzetak: <i>Staphylococcus spp</i> ¹)	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

*Bazirajući se prvenstveno na farmakokinetici u serumu

¹Za *Staphylococcus spp.* preuzima se rezultat testiranja oksacilina, odnosno cefoksitina. Meticilin (oksacilin) rezistentne stafilokoke se nezavisno od rezultata testa vrednuju 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 situaciji rezistentnosti – pogotovo radi adekvatnog lečenja teških infekcija. Ako je usled lokalne situacije rezistentnosti delotvornost cefazolina dovedena u pitanje, onda je potrebna konsultacija sa stručnjacima u vezi sa terapijom. Kod teških infekcija ili kod neuspeha terapije treba težiti mikrobiološkoj dijagnozi sa dokazivanjem uzročnika i njegove osetljivosti 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 predstavljati problem prilikom primene leka
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> [§]
<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 meticilin)
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>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

[°] Prilikom objavljivanja tabele, nisu postojali podaci. U primarnoj literaturi, standardnim radovima i preporukama terapije pretpostavlja se da su osetljivi.

[§] Prirodna osetljivost većine izolata je u intermedijarnom području.

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

^ε U ambulantnoj oblasti, stopa rezistencije je < 10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracija u serumu (mikrograma/mL) nakon primene intramuskularnom injekcijom

Doza	nakon 1/2 sata	nakon 1 sata	nakon 2 sata	nakon 4 sata	nakon 6 sati	nakon 8 sati
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

*Prosečna vrednost iz dve studije

Koncentracija u serumu (mikrograma/mL) nakon primene intravenske injekcije; doza od 1 g

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

Posle intravenske primene poluvreme eliminacije iznosi oko 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 rastvora koncentracije 50 mg/L, srednja maksimalna koncentracija cefazolina iznosila je 29 mikrograma/mL (3 pacijenta) odnosno kod primene rastvora koncentracije 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 koja je postignuta u području zgloba, može se uporediti sa koncentracijom u serumu.

Cefazolin prolazi kroz placentalnu barijeru, prelazi 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. Nakon intramuskularne injekcije doze od 500 mg, 56 do 89% primenjene doze cefazolina se izluči tokom prvih 6 sati, a 80% do skoro 100% se izluči u roku od 24 sata. Nakon intramuskularne primene doze od 500 mg i 1 g, mogu se postići koncentracije u urinu od više od 1000, odnosno više od 4000 mikrograma/mL.

Cefazolin se može ukloniti iz krvi dijalizom (hemodijaliza i peritonealna dijaliza). Ekstrakcija kod šestosatne dijalize iznosi 23%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedena ispitivanja mutagenosti ili dugotrajna ispitivanja na životinjama radi određivanja karcinogenog potencijala cefazolina. Reproductivna ispitivanja na pacovima u dozama cefazolina od 500 mg ili 1g/kg telesne mase, nisu ukazala na uticaj cefazolina na reproductivnu sposobnost ili razvoj ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Cefazolin je inkompatibilan sa aminoglikozidima, amobarbital-natrijumom, askorbinskom kiselinom, bleomicin-sulfatom, kalcijum-glukoheptonatom, kalcijum-glukonatom, cimetidinom, kolistin-metansulfonat-natrijumom, eritromicin-glukoheptonatom, lidokain-hidrohlidom, pentobarbital-natrijumom, polimiksin B sulfatom, tetraciklinom (videti odeljak 4.5),

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/rastvaranja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8⁰, 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.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/rastvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tip III) zapremine 10 mL sa bromobutil gumenim čepom, zapečaćenim aluminijumskim zatvaračem plave boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih bočica sa po 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju (5 x 1 g) i Uputstvo za lek.

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

Upotrebljavati samo bistar i bezbojan ili gotovo bezbojan rastvor.

Intramuskularna primena

Rastvor za intramuskularnu primenu se priprema tako što se sadržaj bočice (prašak) rastvori u 2,5 mL vode za injekcije. Dobro promućkati do potpunog rastvaranja. Primeniti intramuskularno, duboko u mišić.

Intravenska primena

Intravenska injekcija

Rastvor za intravensku primenu putem injekcije se priprema tako što se sadržaj bočice (prašak) rastvori u 10 mL vode za injekcije. Dobro promućkati do potpunog rastvaranja. Primeniti sporo, direktno u venu ili u kanilu, tokom 3-5 minuta (ni u kom slučaju primena ne sme biti kraća od 3 minuta).

Intravenska infuzija

Rastvor za intravensku primenu putem infuzije se priprema tako što se sadržaj bočice (prašak) prvo rastvori u 5 mL vode za injekcije do potpunog rastvaranja, a zatim dalje razblaži u 50-100 mL jednog od sledećih rastvarača:

- Fiziološki rastvor (0,9% natrijum-hlorid)
- 5% ili 10% rastvor glukoze
- Laktatni *Ringer*-ov rastvor sa 5% rastvorom glukoze
- Fiziološki rastvor sa 5% rastvorom glukoze (ili 0,45% ili 0,2% rastvor natrijum hlorida sa 5% rastvorom glukoze)
- Laktatni *Ringer*-ov rastvor
- Voda za injekcije sa 5% ili 10% invertnim šećerom
- *Ringer*-ov rastvor

Rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme.
Nije namenjeno za intratekalnu primenu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC
Industrijska 8, Obrenovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-6815-10-001 515-01-00608-16-002
515-01-00889-21-001

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

23.05.2011. 14.06.2016. 31.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.