

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Cefazolin-BCPP 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1000 mg cefazolina kao cefazolin natrijum.

Dodatak lijeku u pripravku s poznatim djelovanjem:

Svaka bočica sadrži 2.2 mmol (ili 50.6 mg) natrijuma.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli ili skoro bijeli prašak, vrlo higroskopian.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cefazolin-BCPP 1000 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju primjenjuje se za liječenje teških infekcija kod odraslih i djece starije od 1 mjeseca (vidi dio 4.2. i 4.4.) uzrokovanih bakterijama osjetljivim na cefazolin (vidjeti dio 5.1):

- Infekcije respiratornog trakta uzrokovane sa *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Staph. aureus* (sojevi osjetljivi na penicilin i sojevi rezistentni na penicilin) i grupom A beta-hemolitičkih streptokoka.
- Infekcije urinarnog i genitalnog trakta uzrokovane sa *Escherichia coli* (Ešerihija koli), *P. mirabilis*, *Klebsiella* vrstama
- Infekcije biliarnog trakta uzrokovane *E. coli*, raznim tipovima streptokoka, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp. I *S. aureus*,
- Infekcija kože i mekog tkiva uzrokovane sa *S. aureus* (sojevi osjetljivi na penicilin i sojevi rezistentni na penicilin), grupom A beta-hemolitičkih streptokoka i drugim sojevima streptokoka;
- Infekcija kostiju i zglobova uzrokovane sa *S. aureus*;
- Septikemije uzrokovane sa *S. pneumoniae*, *S. aureus* (sojevi osjetljivi na penicilin i sojevi rezistentni na penicilin), *P. mirabilis*, *E. coli* i *Klebsiella* spp.
- Endokarditisa uzrokovan sa *S. aureus* (sojevi osjetljivi na penicilin i sojevi rezistentni na penicilin).
- Prevencija infekcija u toku hirurških zahvata: Preoperativna, intraoperativna i postoperativna profilaksa radi smanjenja učestalosti određenih postoperativnih infekcija u bolesnika čije su operacije klasificirane kao zarazne ili potencijalno zarazne.

Potrebno je voditi računa o službenim lokalnim uputama o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih agenasa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doza, ruta odnosno način davanja i intervali doziranja su određeni težinom infekcije, senzibilnosti otkrivenog uzročnika i stanjem pacijenta (npr., bubrežna funkcija).

Odrasli i adolescenti preko 12 godina s normalnom funkcijom bubrega

Infekcije uzrokovane vrlo osjetljivim patogenima:

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

Infekcije uzrokovane manje osjetljivim patogenima:

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

U teškim i po život opasnim infekcijama doze od 6 do 12 g na dan mogu se davati u tri ili četiri jednake doze (jedna doza svakih 6 do 8 sati).

Za prevenciju postoperativnih komplikacija, sljedeće doze se preporučuju za odrasle i adolescente:

a) 1 g i.v. ili i.m. 30 minuta do 1 sat prije početka operacije

b) za dugotrajne operativne postupke (npr. 2 sata ili više) 0,5 g do 1 g i.v. ili i.m. tokom operacije

(primjena se prilagođava trajanju operacije)

c) 0.5 g do 1 g i.v. ili i.m. svakih 6 do 8 sati tokom 24 sata poslije operacije ili u operacijama gdje bi infekcija predstavljala poseban rizik tokom razdoblja od 3 do 5 dana.

Važno je da se preoperativna doza daje u vremenu (30 minuta do 1 sat) prije početka operacije tako da su odgovarajuće razine antibiotika dostupne u serumu i tkivu; Osim toga, ako postoji rizik od infekcije, Cefazolin-BCPP treba primjenjivati u odgovarajućim intervalima za vrijeme hirurškog zahvata kako bi se osiguralo da su dostupne dovoljne količine antibiotika.

Odrasli s oštećenom funkcijom bubrega

Odrasli s oštećenom funkcijom bubrega možda trebaju nižu dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje. Takvo smanjenje doze ovisi o određivanju koncentracije u krvi. Ako to nije moguće, doziranje se može odrediti na osnovu klirensa kreatinina.

Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega potrebno je dati primjerenu inicijalnu dozu. Doziranje se određuje prema stepenu oštećenja bubrežne funkcije, težini infekcije, te osjetljivosti uzročnika.

Kod bolesnika na hemodijalizi, režim liječenja ovisi o uvjetima dijalize.

Vidi također dio 4.4.

Klirens kreatinina (ml/min)	Koncentracija kreatinina 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	najmanje 8 sati
11-34	3,1-4,5	pola dnevne doze	12-sati
≤ 10	≥ 4,6	pola dnevne doze	18 to 24-sati

Dojenčad (preko mjesec dana) i djeca

Ukupna dnevna doza od 25-50 mg ravnomjerno raspoređena na 3 do 4 pojedinačne doze, djelotvorna je protiv umjereno teških infekcija.

Za teške infekcije, ukupna dnevna doza može biti 100 mg

Djeca s oštećenom funkcijom bubrega

Djeca s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati nižu dozu (poput odraslih osoba) kako bi izbjegli nakupljanje lijeka u krvi. Takvo smanjenje doze ovisi o određivanju koncentracije u krvi. Ako to nije moguće, doziranje se može odrediti na osnovu klirensa kreatinina prema sljedećim smjernicama. Kod smanjene funkcije bubrega potrebno je dati primjerenu inicijalnu dozu. Doza se određuje prema stepenu oštećenja bubrežne funkcije, težini infekcije, te osjetljivosti uzročnika.

Kreatinin klirens	postotak uobičajene dnevne doze
70-40	60% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2-je jednake doze
40-20	25% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2-je jednake doze
20-5	10% uobičajene dnevne doze podijeljeno u 2-je jednake doze

Nedonoščad i novorođenčad mlađa od 1 mjeseca

Budući da nije dokazana sigurnost ne preporučuje se primjena cefazolina u nedonoščadi i novorođenčadi. Vidi također dio 4.4.

Starije osobe

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Način primjene

Pripremljena otopina primjenjuje se duboko intramuskularno ili intravenski.

Treba koristiti najviše 500 mg cefazolina za jednu intramuskularnu primjenu.

Cefazolin-BCPP za intramuskularnu primjenu ne smije se davati intravenozno kada se doda lokalni anestetik.

Upute za primjenu

Cefazolin-BCPP je sterilni prašak za otopinu za injekciju ili infuziju i mora se razrijediti prije upotrebe. Volumen otapala za rekonstituciju ovisi o načinu primjene.

4.3 Kontraindikacije

preosjetljivost na aktivnu supstancu ili antibiotike iz skupine cefalosporina.

Također se ne smije primjenjivati niti kod 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 upotrebi lijeka

Reakcije preosjetljivosti

Cefazolin treba primjenjivati sa posebnim oprezom kod bolesnika sa alergijama (npr. alergijskom dijazom, s bronhalnom astmom ili peludnom groznicom).

Prije primjene cefazolina potrebno je provjeriti jesu li bolesnici u prošlosti imali reakcije preosjetljivosti na beta-laktame (peniciline i cefalosporine).

Ukoliko se tokom primjene lijeka razvije alergijska reakcija, primjenu lijeka treba prekinuti i primijeniti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

Kod bolesnika s alergijskom reakcijom na penicilin, Cefazolin-BCPP treba primjenjivati uz poseban oprez. Treba uzeti u obzir da se mogu javiti i križne alergijske reakcije na druge cefalosporine, a ponekad i na peniciline.

Vrlo rijetko tokom liječenja cefazolinom dolazi do poremećaja zgrušavanja krvi. Ugroženi su bolesnici kod kojih je prisutna opasnost od pomanjkanja vitamina K ili su poremećaji zgrušavanja krvi uzrokovani nedostatkom vitamina K već prisutni (parenteralna prehrana, dijetetske nestašice, smanjenje jetrene i bubrežne funkcije, trombocitopenija).

Isto vrijedi za popratne bolesti (npr. hemofilija, čirevi na želucu i crijevima), koje mogu izazvati ili pojačati krvarenja. Stoga je u tim slučajevima potrebno kontrolisati protrombinsko vrijeme i ako su vrijednosti snižene supstituirati vitamin K (10 mg sedmično).

Prekomjerno stvaranje ne-osjetljivih mikroorganizama

Upotreba gotovo svih antibiotika povezana je s pseudomembranoznim kolitisom čija težina može varirati od blagih do onih koji ugrožavaju život (vidjeti dio 4.8). U bolesnika, koji u anamnezi imaju bolesti probavnog sustava, naročito kolitis, nužna je posebna pozornost kod primjene antibiotika.

Budući da ovo stanje može ugroziti život, primjena Cefazolin-BCPP mora se odmah prekinuti i započeti s primjenom odgovarajuće terapije. Pri tome je kontraindicirana primjena antiperistaltika.

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

U slučaju bubrežne insuficijencije sa glomerularnom filtracijom ispod 55 ml/min, treba se uzeti u obzir akumulacija cefazolina. Stoga doziranje treba smanjiti u skladu sa tim ili se treba produžiti interval doziranja (vidjeti dio 4.2).

Cefazolin nije prikladan za liječenje meningitisa uslijed loše prohodnosti tekućine.

Dugotrajna terapija ili terapija s visokim dozama

Periodični pregled funkcija organskog sistema, uključujući bubrežnu, hepatičnu i hematopoetsku funkciju, preporučuje se tokom dugotrajne ili terapije sa visokim dozama. Zabilježen je porast jetrenih enzima i promjene u krvnim stanicama (vidjeti dio 4.8)

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

Cefazolin se ne smije davati nedonoščadi i novorođenčadi mlađim od jednog mjeseca, jer iskustvo i sigurnost korištenja nije utvrđena.

Laboratorijske pretrage

Za vrijeme liječenja cefazolinom rezultati testova određivanja glukoze u urinu mogu biti lažno pozitivni korištenjem Benedict-ovih, Fehling-ovih otopina ili tableta s bakarnim sulfatom, 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.

Intratekalna primjena Cefazolin-BCPP nije odobren način primjene. Primjena ovim načinom dovela je do ozbiljni toksičnih učinaka na središnji živčani sustav, uključujući konvulzije.

Ovaj medicinski proizvod sadrži 2.2 mmol (ili 50.6 mg) natrijuma po dozi (1000 mg). Treba se obratiti pažnju na pacijente koji se drže kontrolisanog režima ishrane zbog unosa natrija.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Usporedna 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).

Usporedna primjena koja se ne preporučuje

Probenecid

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

Usporedna 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 istovremene primjene cefazolina s nekim antibioticima (npr. aminoglikozidi, kolistin, polimiksin B) ili diureticima (npr. furosemid). Kod navedene istovremene primjene treba pažljivo pratiti pokazatelje bubrežne funkcije.

Vitamin K1

Neki cefalosporini kao što je cefamandol, cefazolin i cefotetan mogu interferirati u metabolizmu vitamin K1, posebno u slučajevima nedostatka vitamin K1. To može zahtijevati dodatno uzimanje vitamin K1.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena adekvatna, kontrolirana ispitivanja primjene cefazolina tokom trudnoće. Prilikom primjene cefazolina u trudnoći, osobito u prva tri mjeseca, ljekar treba procijeniti odnos koristi za majku u odnosu na potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Poseban oprez je potreban pri davanju lijeka Cefazolin-BCPP dojiljama s obzirom da se u malim koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se u dojenčadi hranjene majčinim mlijekom može javiti senzibilizacija, poremećaj ravnoteže crijevne flore te umnažanje kandidate. U takvim okolnostima tokom liječenja cefazolinom treba prekinuti dojenje

4.7 Uticaj lijeka na sposobnost na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, može izazvati nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavicu) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama (vidjeti dio 4.8).

4.8 Neželjene reakcije

Nuspojave su navedene prema 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).

Organski sistem	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nije poznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					Dugotrajna ili česta primjena može dovesti do superinfekcije ili kolonizacije

					rezistentnih bakterija ili gljivica (kandidijaza usne šupljine i vagine)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija, agranulocitoza i hemolitička anemija	Poremećaj zgrušavanja krvi te posljedično krvarenje*		
Poremećaji imunog sistema	Alergijske kožne reakcije kao što su crvenilo, urtikarija i svrbež	Teške reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem i vrućica potaknuta lijekovima		Anafilaktični šok koji ugrožava život bolesnika**	
Poremećaji živčanog sistema					glavobolja, vrtoglavica, parestezija, nemir, iznenadno trzanje mišića i grčevi [§]
Poremećaji gastrointestinalnog trakta	proljevanje, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, nadutost i bol u trbuhu [#]				Pseudo membranozni kolitis ⁺
Poremećaji jetre i žuči		Blagi i prolazni porast aktivnosti ALT i AST i alkalne fosfataze		Reverzibilni hepatitis i kolestatska žutica	
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta			Intersticijski nefritis i oštećenje funkcije bubrega [§]		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Flebitis, tromboflebitis			

*Ugroženi su bolesnici s pomanjkanjem vitamina K ili drugih faktora koagulacije ili u slučajevima kada njihove bolesti pridonose ili pojačavaju krvarenje

** odmah se moraju primijeniti odgovarajuće mjere liječenja

§ Posebice u slučajevima predoziranja ili neprilagođene doze kod oštećenja funkcije bubrega

U većini slučajeva ovi simptomi su blagi i u pravilu se povuku za vrijeme ili nakon liječenja.

*U slučaju pojave teških i dugotrajnih proljeva tijekom i nakon liječenja cefazolinom treba potražiti savjet/pomoć ljekara, jer ti proljevi mogu biti uzrokovani pseudomembranoznim kolitisom (koji se javlja vrlo rijetko) koji se mora trenutno liječiti. Bolesnici ne smiju na svoju ruku uzimati lijekove koji koče peristaltiku.

§ najčešće u teških bolesnika koji istovremeno uzimaju više lijekova

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene

odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Pri prekoračenju preporučenih doza može se javiti bol, upala i flebitis na mjestu primjene injekcije i/ili infuzije. Ako se cefalosporini primjene u visokim parenteralnim dozama može se javiti vrtoglavica, parestezija i glavobolja. Predoziranje cefalosporinima može dovesti i do konvulzija, posebno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Promjene u rezultatima laboratorijskih testova mogu uključivati: porast bilirubina, BUN-a, kreatinina, 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 teško predoziranih bolesnika koji ne odgovaraju na drugo liječenje kao i kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije ponekad se koristi hemodijaliza u kombinaciji s hemoperfuzijom, iako nema podataka koji to potkrepljuju. Peritonealna dijaliza nije učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakološki podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali beta-laktamski antibiotici, prva generacija cefalosporina.

ATC šifra: J01DB04

Mehanizam djelovanja

Cefazolin je polusintetski cefalosporinski antibiotik za parenteralnu primjenu. Antibiotik cefazolin koči sintezu bakterijske stijenke jer se veže na proteine za penicilin čime koči završnu transpeptidaciju u procesu sinteze peptidoglikana u stijenci bakterija, te na taj način inhibira biosintezu stanične stijenke i djeluje baktericidno.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Opseg baktericidnog djelovanja ovisi o razdoblju umnažanja bakterija tijekom kojeg razine cefazolina u serumu nadmašuju minimalnu inhibitornu koncentraciju za osjetljive bakterije.

Mehanizam rezistencije

Otpornost bakterija prema cefazolinu mogu uzrokovati sljedeći mehanizmi:

- Inaktivacija β laktamazama

Cefazolin je vrlo stabilan na učinke penicilinaza brojnih gram-pozitivnih bakterija, no znatno manje je otporan na brojne β laktamaze kodirane plazmidima npr. proširenog spektra (ESBLs) ili kromosomski kodirane β laktamaze tipa AmpC.

- Smanjen afinitet proteina što vežu peniciline za cefazolin

Stečena rezistenacija pneumokoka i drugih streptokoka uzrokovana je promjenama već postojećih proteina koji vežu peniciline (PBPs), a kao posljedica mutacije. Za razliku od toga kod stafilokoka rezistentnih na meticilin-(oksacilin) za otpornost prema cefazolinu odgovorno je stvaranje dodatnih proteina koji vežu peniciline (PBPs) sa umanjnim afinitetom prema cefazolinu.

- Nedovoljno prodiranje cefazolina kroz vanjski sloj stijenke gram-negativne bakterije te je nedovoljna inhibicija proteina koji vežu peniciline (PBPs).
- 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

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliničke granične vrijednosti MIC:

Uzročnik	Osjetljivi	Rezistentni
Streptococcus soja „Viridans“	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Granične vrijednosti bez obzira na vrstu bakterije* (izuzetak: Staphylococcus spp. ¹⁾)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

* procjena na osnovu farmakokinetike u seruma

1) Za Staphylococcus spp. rezultat ispitivanja uzima se iz oksacilina ili cefoksitina. Meticilin (oksacilin) rezistentni stafilokoki smatraju se otporni na cefalosporine bez obzira na rezultat ispitivanja.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može varirati ovisno o geografskom području i vremenu, te je poželjno uzeti u obzir lokalne epidemiološke podatke, osobito kod liječenja teških infekcija. Kada je lokalna prevalencija rezistencije toliko velika da je učinkovitost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, treba potražiti stručni savjet.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)^o

Staphylococcus saprophyticus^o

Staphylococcus agalactiae^o

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus pyogenes^o

Vrste kod kojih bi rezistencija mogla predstavljati problem

Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus^s

Staphylococcus epidermidis^t

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Staphylococcus pneumoniae (intermedijarno osjetljiv na penicilin)

Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae^s

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Inherentno rezistentni mikroorganizmi

Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (rezistentan na meticilin)

Staphylococcus pneumoniae (reistentan na penicilin)

Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella spp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni

Bacteroides fragilis

Ostali

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

° podatke o bakterijskoj osjetljivosti potvrđuju literaturni podaci, referentne knjige i terapijski vodiči
\$ vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost
+ vrste kod kojih su opažene visoke stope rezistencije (više od 50 %) u jednom
3 opseg rezistencije je manji 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
250mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
500mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1g*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* Prosječna vrijednost dvaju istraživanja

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

Nakon 5 min	Nakon 15 min	Nakon 30 min	Nakon 1h	Nakon 2h	Nakon 3h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Pri intravenskom davanju poluvrijeme eliminacije iznosi oko 1,4 sata.

Apsorpcija

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

Kod 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 150 mg/l, 72 µg/ml (6 bolesnika).

Distribucija

Kod davanja cefazolina pacijentima bez začepjenja žučnih vodova, u tkivu žučnog mjehura i žučnoj tekućini postižu se koncentracije koje su znatno veće od onih u serumu. Postoji li opstrukcija žučnih vodova, tada je koncentracija antibiotika u žučnoj tekućini znatno niža nego u serumu.

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

Cefazolin prolazi kroz placentarnu barijeru i ulazi u krv pupkovine i u 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 intramuskularnog davanja 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 je podložan dijalizi (hemodijaliza i peritonealna dijaliza). Ekstrakcija sa 6-sati dijalize bila je 23%.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka

Nisu rađene studije vezano za mutagenost ili dugoročne studije na životinjama kako bi se otkrio karcinogeni potencijal. Studije o reproduktivnosti na štakorima po dozama od 500mg ili 1g cefazolin / kg ne ukazuju na uticaj na plodnost ili fatalne ishode.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Nema.

6.2 Nekompatibilnosti

Ovaj medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim antibioticima.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

Pripremljene otopine se trebaju odmah iskoristiti.

6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Priroda i sadržaj ambalaže

Cefazolin-BCPP se nalazi u staklenim providnim bočicama Tip III od 10 ml, zatvorene gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

1 bočica je upakovana u kartonsku kutiju.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Intramuskularno:

Cefazolin-BCPP 1000mg treba otopiti u 2,5 ml vode za injekcije (oko 330 mg/ml). Dobro protresti da se u potpunosti otopi. Daje se duboko intramuskularno.

Intravenozno:

Intravenozna injekcija:

1 g cefazolina se obično u potpunosti otopi u najmanje 10 ml vode za injekcije i polako se u trajanju 3 - 5 min (nikako kraće od 3 min) ubrizgava izravno u venu.

Intravenozna infuzija:

1 g cefazolina se otopi u 5 ml vode za injekcije ili u jednoj od sljedećih infuzijskih otopina i razrijedi (50 - 100 ml):

- Otopina natrijevog klorida,
- 5 ili 10% otopina glukoze,
- Ringer- laktat otopina s 5% glukoze,
- Otopina natrijevog klorida s 5% glukoze (ili 0,45% ili 0,2% otopina natrijevog klorida s 5% glukoze),
- Ringer - laktat otopina,
- Ringerova otopina.

S mikrobiološkog stajališta, nakon otvaranja, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Prije upotrebe, 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. Ne primjenjivati intratekalno.

Svaki neiskorišten lijek ili otpadni materijal se odlaže u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU-Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE
"BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL-PHARMACEUTICAL PLANT"
PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY,
Building 17 Myru street,
Kiev, 03134,Ukrajina

Naziv i adresa proizvođača gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE
"BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL-PHARMACEUTICAL PLANT"
PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY,
Building 17 Myru street,
Kiev, 03134,Ukrajina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

DOO „Farmacija 2011“ Bihać
Zagrebačka broj 2,
77 000 Bihać, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

CEFAZOLIN-BCPP 1000 g, prašak za otopinu za injekciju/infuziju: 04-07.3-2-7502/22 od 17.03.2023.

DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

17.03.2023.