

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zolinef 1g pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cefazolin 1 g (sub formă de cefazolin sodic).

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Fiecare flacon conține sodiu 50,6 mg (2,2 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă.

Pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă de culoare albă până la apoape albă, foarte higroscopică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefazolin este un agent antibacterian indicat în tratamentul următoarelor infecții, la adulți și la copii cu vârsta mai mare de o lună (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi,
- Infecții osoase și articulare,
- Profilaxie perioperatorie: profilaxie preoperatorie, în timpul intervenției chirurgicale și postoperatorie, pentru a reduce incidența unor anumite infecții postoperatorii la pacienții la care se efectuează intervenții chirurgicale cu risc de infecție sau cu potențial de infecție.

Administrarea cefazolinei trebuie limitată la cazurile în care se impune un tratament parenteral.

Susceptibilitatea microorganismului care a determinat infecția trebuie testată.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza depinde de sensibilitatea agentului patogen și severitatea infecției.

Doze
Adulți

Infecții cauzate de microorganisme gram-pozitive foarte sensibile

Doza uzuală la adulți este de 1 g până la 2 g pe zi administrate în două sau trei doze egale.

Infecții cauzate de microorganisme mai puțin sensibile gram-pozitive și gram-negative

Doza uzuală este de 3 g până la 4 g pe zi, administrată în trei sau patru doze egale.

În cazul infecțiilor severe, cum este endocardita, pot fi administrate doze de până la 6 g pe zi.

Profilaxie perioperatorie

Pentru profilaxia infecțiilor postoperatorii în cazul intervențiilor chirurgicale contaminate sau cu potențial de contaminare, dozele recomandate sunt:

- 1 g administrat intravenos sau cu 30 minute - 1 oră până la începerea intervenției chirurgicale.
- în cazul intervențiilor chirurgicale de lungă durată (de exemplu cele care durează 2 ore sau mai mult), de la 500 mg până la 1 g administrate intravenos în timpul intervenției chirurgicale (administrarea variază în funcție de durata intervenției chirurgicale).
- 500 mg până la 1 g administrate intravenos la fiecare 6 - 8 ore timp de 24 de ore postoperator.

Este important ca:

- (1) doza preoperatorie să fie administrată doar (cu 30 minute - 1 oră) înaintea începerii intervenției chirurgicale astfel încât la momentul inciziei chirurgicale inițiale să se atingă o concentrație adecvată a antibioticului în plasmă și țesuturi; și
- (2) cefazolinul să fie administrat, dacă este necesar, la intervale adecvate în timpul intervenției chirurgicale, astfel încât să fie asigurate concentrații suficiente de antibiotic la momentele de maximă expunere la organisme patogene.

Administrarea profilactică a cefazolinului trebuie întreruptă de obicei în decurs de 24 de ore după intervenția chirurgicală. Pentru intervențiile chirurgicale în care apariția infecției poate fi deosebit de periculoasă (de exemplu în timpul intervențiilor chirurgicale pe cord deschis și artroplastia protetică), administrarea profilactică a cefazolinei poate fi continuată timp de 3 până la 5 zile după încheierea intervenției chirurgicale.

Pacienți adulți cu insuficiență renală

Adulții cu insuficiență renală pot avea nevoie de o doză mai mică pentru a evita toxicitatea.

Doza redusă poate fi stabilită prin determinarea concentrațiilor plasmatice. Dacă nu este posibil, poate fi determinat azotul ureic din sânge (BUN) și/sau clearance-ul creatininei.

După o doză inițială de 500 mg, următoarele doze pot fi utilizate ca recomandări pentru terapia de susținere.

Terapia de susținere cu cefazolin la pacienții cu insuficiență renală

Funcția renală	BUN (mg%)	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza		Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore)
			Microorganisme gram-pozitive	Microorganisme gram-negative	
Insuficiență ușoară	20-34	70-40	250-500 mg la fiecare 8 ore	500 mg-1 g la fiecare 8 ore	3-5
Insuficiență moderată	35-49	40-20	125-250 mg la fiecare 12 ore	250-600 mg la fiecare 12 ore	6-12
Insuficiență severă	50-75	20-5	75-150 mg la fiecare 24 ore	150-400 mg la fiecare 24 ore	15-30

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă schema de tratament depinde de condițiile de dializă.

Vezi și pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Infecții cauzate de microorganisme gram-pozitive foarte sensibile

Se recomandă o doză zilnică de 25-50 mg/kg greutate corporală, divizată în 2-4 doze egale.

Infecții cauzate de microorganisme mai puțin sensibile gram-pozitive și gram-negative

Se recomandă o doză zilnică de până la 100 mg/kg greutate corporală, divizată în 3-4 doze egale.

Prematuri și copii cu vârsta sub 1 lună

Nu se recomandă administrarea la prematuri și copii cu vârsta sub 1 lună, deoarece la acești pacienți siguranța administrării cefazolinului nu a fost stabilită. De asemenea, vezi și pct. 4.4.

Recomandări cu privire la dozele administrate la copii și adolescenți

Conținutul unui flacon se dizolvă în 4 ml de solvent compatibil. Diluția = 225 mg / ml.

Greutate corporală kg	25 mg / kg / zi în 3 doze		25 mg / kg / zi în 4 doze	
	Doza în mg la fiecare 8 ore	Volum în ml	Doza în mg la fiecare 6 ore	Volum în 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
Greutate corporală kg	50 mg / kg / zi în 3 doze		50 mg / kg / zi în 4 doze	
	Doza în mg la fiecare 8 ore	Volum în ml	Doza în mg la fiecare 6 ore	Volum în 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

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Asemănător cu adulții, copiii cu insuficiență renală pot necesita o doză mai mică pentru a evita toxicitatea.

Doza redusă poate fi stabilită prin determinarea concentrațiilor plasmatice. Dacă nu este posibil, poate fi determinat clearance-ul creatininei conform următoarelor instrucțiuni:

La copiii cu insuficiență ușoară (clearance-ul creatininei 70-40 mL/min), este suficient 60% din doza zilnică normală, administrată în două doze unice, la fiecare 12 ore.

La copiii cu insuficiență moderată (clearance-ul creatininei 40-20 ml/min), este suficient 25% din doza zilnică normală, administrată în două doze unice, la fiecare 12 ore.

La copiii cu insuficiență severă (clearance-ul creatininei 20-5 ml/min), este suficient 10% din doza zilnică normală, administrată în două doze unice, la fiecare 24 ore.

Aceste instrucțiuni sunt valabile după doza inițială de start. De asemenea, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

La pacienții vârstnici cu funcție renală normală nu este necesară ajustarea dozei.

Durata tratamentului

Depinde de evoluția infecției. În concordanță cu principiul general al tratamentului cu antibiotice, tratamentul cu cefazolin trebuie continuat până la cel puțin 2 până la 3 zile după dispariția febrei sau până la dispariția infecției.

Mod de administrare

Zolinef poate fi administrat intramuscular sau intravenos.

Administrare intramusculară

Pulberea se dizolvă în apă pentru preparate injectabile conform tabelului de diluții care urmează.

Agitați bine până la dizolvarea completă.

După reconstituire, soluția trebuie injectată profund într-un mușchi mare.

Tabel de diluții

<i>Flacon</i>	<i>Volum de soluție care se adaugă</i>	<i>Volum obținut</i>	<i>Concentrație</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Administrare intravenoasă

Cefazolinul poate fi administrat direct intravenos, fie sub formă de perfuzie continuă sau ca perfuzie intermitentă.

Doza zilnică totală este aceeași ca cea pentru administrarea intramusculară.

Injecția intravenoasă

Pulberea se dizolvă în 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, se diluează cu cel puțin 10 ml apă pentru preparate injectabile până la dizolvare completă și se injectează lent timp de 3 până la 5 minute direct într-o venă sau în linia de perfuzie intravenoasă. În niciun caz soluția nu trebuie injectată în mai puțin de 3 minute.

Atenționare: Doze unice mai mari de 1 g trebuie administrate ca perfuzie intravenoasă cu durata de 30-60 de minute.

Perfuzie intravenoasă continuă sau intermitentă

Cefazolinul poate fi utilizat în asociere cu terapia intravenoasă deja administrată, fie în flaconul primar, fie în recipientul de perfuzie secundar.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu reacții de hipersensibilitate la penicilină în antecedente sau la orice alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic.

Pentru administrare la copiii cu vârsta sub 1 an, cefazolinul nu trebuie dizolvat cu soluție de lidocaină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Înainte de a începe tratamentul cu cefazolin, trebuie să se efectueze o anamneză preliminară pentru a determina dacă pacientul a avut antecedente de reacții de hipersensibilitate la penicilină și alte antibiotice beta-lactamice din cauza potențialului de a dezvolta hipersensibilitate încrucișată.

Cefazolina nu trebuie utilizată la pacienții cu reacții de hipersensibilitate imediată la cefalosporine.

Dacă există suspiciuni, un medic ar trebui să fie prezent la prima administrare a cefazolinului, pentru a trata orice reacție anafilactică.

La pacienții care dezvoltă o reacție alergică, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie administrat un tratament simptomatic adecvat.

Insuficiență renală

Cu toate că cefazolinul produce rar afectarea funcției renale, se recomandă examinarea funcției renale, în special la pacienții grav bolnavi, la care se administrează cantități maxime și la pacienții la care se administrează concomitent alte medicamente potențial nefrotoxice, cum sunt aminoglicozidele sau diureticele puternice de exemplu furosemidul sau acidul etarinic).

La pacienții cu insuficiență renală pot să apară în sânge concentrații mai mari de antibiotic, cu o durată mai mare de acțiune.

La pacienții cu insuficiență renală, doza zilnică totală trebuie redusă în funcție de severitatea insuficienței renale (vezi pct. 4.2). Acest lucru se aplică, de asemenea, pacienților cu diureză scăzută din cauza funcției renale scăzute.

Colita pseudomembranoasă asociată antibioticelor

În timpul utilizării antibioticelor poate să apară colita pseudomembranoasă. În cazurile de diaree severă persistentă, trebuie luată în considerare posibilitatea unei colite pseudomembranoase asociate utilizării de antibiotice.

Tratamentul cu cefazolină trebuie oprit imediat și trebuie administrat un tratament adecvat. Vezi de asemenea pct. 4.8.

Rezistența bacteriană și suprainfecțiile

Administrarea de lungă durată a cefazolinului poate duce la dezvoltarea excesivă a organismelor rezistente. Pacienții trebuie atent monitorizați pentru posibile suprainfecții. Dacă în timpul terapiei apare o suprainfecție, trebuie luate măsuri adecvate.

Administrarea intratecală

Nu se recomandă administrarea intratecală. Intoxicația severă a sistemului nervos central (inclusiv convulsii) a fost raportată după administrarea intratecală de cefazolin.

Tulburări de coagulare

În cazuri excepționale, pot apărea tulburări de coagulare în timpul tratamentului cu cefazolină. Factorii de risc sunt deficitul de vitamina K sau un efect asupra altor mecanisme de coagulare (nutriție parenterală, nutriție necorespunzătoare, insuficiență hepatică și renală, trombocitopenie). Coagularea sângelui poate fi, de asemenea, întreruptă în cazul bolilor asociate (de exemplu, hemofilie, ulcer gastric și duodenal) care pot cauza sau agrava sângerarea. Prin urmare, la pacienții cu aceste afecțiuni trebuie monitorizat timpul de protrombină. Dacă există o reducere semnificativă, trebuie administrat un supliment de vitamină K (10 mg / săptămână).

Administrare la copii și adolescenți

Prematuri, nou-născuți și sugari sub vârsta de o lună

Cefazolinul nu trebuie administrat la prematuri și sugari sub vârsta de o lună, deoarece nu există dovezi suficiente și siguranța utilizării nu a fost determinată. Vezi de asemenea și pct. 4.2.

Acest medicament conține 50,6 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 2,53% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antibiotice

Cefazolinul nu poate fi administrat concomitent cu antibiotice cu acțiune bacteriostatică, care pot antagoniza acțiunea cefazolinului.

Probenecid

Administrarea concomitentă a probenecidului reduce clearance-ul renal al cefazolinului.

Vitamina K1

Unele cefalosporine ca cefamandolul, cefazolinul și cefotetanul pot inhiba metabolismul vitaminei K1, și pot provoca hipotrombinemie, în special în cazurile de deficit de vitamina K1. Aceasta poate necesita suplimentarea vitaminei K1.

Anticoagulante

Foarte rar, cefalosporinele pot cauza dereglări de coagulare (vezi 4.4). În timpul administrării concomitente de anticoagulante orale în doze mari, trebuie monitorizați parametri de coagulare.

Agenți nefrotoxici

Riscul apariției simptomelor nefrotoxice este crescut prin administrarea concomitentă cu agenți nefrotoxici, cum sunt aminoglicozidele (de exemplu, gentamicina), polimixinele, acidul etacrinic, furosemidul și diureticele puternice. În acest caz, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Efecte asupra testelor de laborator

Testul Coombs poate prezenta rezultate fals- pozitive în timpul tratamentului cu cefalosporine. Acest lucru se aplică, de asemenea, pacienților la care se administrează cefazolin.

Contraceptive orale

Cefazolinul poate influența eficacitatea contraceptivelor hormonale. Din acest motiv, în timpul tratamentului cu cefazolin, se recomandă alte metode contraceptive, non-hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O mare cantitate de date privind utilizarea cefalosporinelor de primă generație la femeile gravide nu indică toxicitate malformativă sau feto / neonatală. Până în prezent nu există date suficiente privind utilizarea cefazolinului la om în timpul sarcinii. Cefazolinul traversează placenta. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea cefazolinului în timpul sarcinii, dacă nu este strict necesar.

Alăptarea

Cefazolinul se excretă în concentrații foarte mici în laptele matern. La doze terapeutice, nu se așteaptă efecte asupra nou-născutului. Cefazolinul poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile pe animale, nu a fost observat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilului farmacodinamic și / sau a profilului reacțiilor adverse, este puțin probabil ca cefazolinul să aibă un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea cefazolinei.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\leq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Aparate, sisteme și organe conform clasificării MedDRA</i>	<i>Frecvențe</i>	<i>Reacții adverse</i>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Candidoză orală (uz prelungit).
	Rare	Candidoză genitală (monoliază), vaginită.

<i>Aparate, sisteme și organe conform clasificării MedDRA</i>	<i>Frecvențe</i>	<i>Reacții adverse</i>
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Leucopenie, granulocitopenie, neutropenie, trombocitopenie, leucocitoză, granulocitoză, monocitoză, limfocitopenie, bazofilie și eozinofilie Aceste efecte sunt rare și reversibile.
	Foarte rare	Tulburări de coagulare (a sângelui),și ca urmare, sângerări. Prezintă risc pentru aceste reacții adverse pacienții cu deficiență a vitaminei K sau a altor factori de coagulare, pacienții cu nutriție artificială sau regim alimentar inadecvat, cu tulburări ale funcției renale sau hepatice, trombocitopenie sau pacienții cu dereglări sau afecțiuni ce pot cauza sângerări (de exemplu hemofilie, ulcer stomacal sau gastrointestinal).
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Eritem, eritem polimorf, exantem, urticarie, permeabilitate locală reversibilă a vaselor sangvine, articulațiilor sau membranelor (angioedem), febră cauzată de medicament și pneumonie interstițială sau pneumonită.
	Rare	Necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell), sindromul Stevens-Johnson
	Foarte rare	Șoc anafilactic, umflarea laringelui cu îngustarea căilor respiratorii, creșterea ritmului cardiac, dificultăți de respirație, scăderea tensiunii arteriale, umflarea limbii, prurit anal și genital, edem facial.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Convulsii (la pacienții cu disfuncție renală tratați cu doze prea mari).
	Rare	Amețeli, indispoziție, fatigabilitate.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Revărsat pleural, durere toracică, dispnee sau insuficiență respiratorie, tuse, rinită.
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Pierderea apetitului, diaree, greață și vărsături. Aceste simptome sunt de obicei moderate și dispar frecvent în timpul tratamentului sau după tratament.
Tulburări hepatobiliare	Rare	Creșteri tranzitorii ale concentrației serice a AST, ALT, GGT, bilirubinei și/sau LDH și a fosfatazei alcaline, hepatită tranzitorie și icter colestatic tranzitoriu.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Nefrotoxicitate, nefrită interstițială, nefropatie nedefinită, proteinurie, creștere temporară a azotului ureic sanguin (BUN), de regulă la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente potențial nefrotice. Creșterea tranzitorie a ureei sanguine și a fosfatazei alcaline, fără dovezi clinice de afectare a rinichilor.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere la locul injectării intramusculare, uneori cu indurație.
	Mai puțin frecvente	Administrarea intravenoasă poate cauza

<i>Aparate, sisteme și organe conform clasificării MedDRA</i>	<i>Frecvențe</i>	<i>Reacții adverse</i>
		tromboflebită
Alte reacții adverse	Rare	Dureri toracice, revărsat pleural, dispnee, detresă respiratorie, tuse, rinită, creșterea sau scăderea glicemiei .

În cazul diareei severe și persistente în timpul sau după tratamentul cu cefazolin, adresati-vă medicului dumnevoastră, deoarece diareea poate fi un simptom al unei afecțiuni grave (colită pseudomembranoasă) care necesită tratament imediat.

Pacientul ar trebui să fie împiedicat de la practici de auto-medicație care pot suprima peristaltismul. Utilizarea prelungită a cefalosporinelor poate duce la dezvoltarea excesivă a organismelor rezistente, în special *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, sau *Candida*.

Investigații

Creșteri tranzitorii ale concentrației serice a AST și ALT, ureei și fosfatazei alcaline, fără dovezi clinice de afectare a rinichilor sau ficatului.

Datele la animale au arătat că există o potențială nefrotoxicitate a cefazolinului. Cu toate că nu a fost demonstrată la om, această posibilitate ar trebui totuși să fie luată în considerare în special la pacienții la care se administrează doze mari pe perioade mai lungi.

În cazuri rare, s-au raportat nefrită interstițială și nefropatii nedefinite. Pacienții afectați au fost grav bolnavi și au primit mai multe medicamente.

Rolul cefazolinului în dezvoltarea nefritei interstițiale și a altor nefropatii nu a fost stabilit.

În cazuri rare, la unele cefalosporine au fost raportate:

- Hemoglobină și / sau hematocrit scăzute, anemie, agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie și anemie hemolitică.

Următoarele reacții au fost raportate în timpul tratamentului cu anumite cefalosporine:

- Coșmaruri, vertij, hiperactivitate, nervozitate sau anxietate, insomnie, somnolență, slăbiciune, bufeuri, tulburări a vederii în culori, confuzie, activitate epileptogenă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome al supradozajului

Supradozajul poate provoca durere, inflamație și flebită la locul injecției. Administrarea dozelor mari de cefalosporine parenterale pot provoca amețeli, parestezii și cefalee. După supradozajul cu cefalosporine, pot să apară convulsii, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Anomalii de laborator, care pot să apară după supradozaj sunt: creșterea concentrației creatininei, BUN, enzimelor hepatice și bilirubinei, test Coombs pozitiv, trombocitoză, trombocitopenie, eozinofilie, leucopenie și mărirea timpului de protrombină.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Dacă apar convulsii, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Tratamentul anticonvulsivant poate fi util, iar ventilația pulmonară și perfuzia trebuie menținute. Parametrii vitali ai pacientului trebuie monitorizați. În cazurile de supradozaj sever, dacă pacientul nu răspunde la alte tratamente, combinarea hemodializei și hemoperfuziei poate fi eficientă, cu toate că nu există dovezi care să susțină acest lucru.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic; Alte antibacteriene beta-lactamice; Cefalosporine de generația I, Codul ATC: J01DB04.

Mecanism de acțiune

Toate cefalosporinele (antibiotice beta-lactamice) inhibă sinteza peretelui celular și sunt inhibitori selectivi ai peptidoglicansintazei.

Prima etapă a mecanismului de acțiune este legarea de receptorii celulari (proteinele care leagă penicilina). După această legare, reacția transpeptidazei este obstrucționată, prevenind sinteza peptidoglicanului. Acest proces duce la liza bacteriilor.

Mecanism de rezistență

Antibioticele β lactamice conțin un așa-numit inel beta-lactamic, care este esențial pentru acțiunea antimicrobiană. Dacă acest inel este rupt, acesta își pierde efectul antibiotic. Diferitele bacterii au enzime (beta-lactamaze) care pot descompune acest inel, devenind astfel rezistente la acest tip de antibiotic.

Ca și în cazul tuturor cefalosporinelor și al altor antibiotice beta-lactamice, rezistența bacteriană la cefazolin poate fi cauzată de unul dintre următoarele mecanisme: modificări ale țintelor (proteine care leagă penicilina, PBP), degradarea enzimatică a centrului de către beta-lactamaze și modificarea accesului la țintă.

Există o rezistență încrucișată a cefazolinului cu alte cefalosporine și peniciline.

Microorganismele gram-negative care conțin beta-lactamaze legate de cromozomul inductibil, cum sunt *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* și *Providencia spp.*, trebuie considerate ca fiind rezistente la cefazolin, în ciuda sensibilității *in vitro*.

Date de sensibilitate

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt:

Organism	CMI (mg/l)	
	Sensibile	Rezistente
Specii <i>Staphylococcus</i>	Notă ¹	Notă ¹
Specii <i>Streptococcus</i> grupele A, B, C și G	Notă ²	Notă ²
<i>Streptococci</i> grupul <i>Viridians</i>	≤ 0.5	> 0.5
Valori independente de specie	≤ 1	> 2

¹ Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la cefoxitin, cu excepția cefiximei, ceftazidimei, ceftazidim-avibactamului, ceftibutenului și ceftolozan-tazobactamului, care nu au valori critice și nu trebuie utilizate în cazul infecțiilor stafilococice. Unele tulpini de *S. aureus* metilicilino-rezistent sunt sensibile la ceftarolin și ceftobiprol. Izolatoarele

sensibile la met icilină pot fi raportate susceptibile la ceftarolină sau ceftobiprol fără alte teste.

2 Sensibilitatea Streptococilor din Grupul A, B, C și G la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la penicilină.

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate să varieze din punct de vedere geografic pentru speciile selectate, este de dorit obținerea informațiilor de la nivel local privind rezistența, în special în cazul tratamentului infecțiilor severe.

Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură, încât utilitatea cefazolinului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este îndoielnică.

Sensibilitatea la *Staphylococcus* este dedusă pe baza sensibilității la met icilină.

<u>Specii frecvent sensibile</u>
Gram-pozitive <i>Staphylococcus aureus</i> (met icilino-sensibil) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (met icilino-sensibil)
<u>Specii pentru care rezistența ar putea reprezenta o problemă</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁺ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Streptococi <i>beta-haemolitici</i> din grupul A, B, C și G <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Specii cu rezistență</u>
<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> , met icilino-rezistent <i>Proteus</i> spp indol pozitiv <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Proteus mirabilis</i>)

Unele tulpini dintr-o specie listată pot fi mai mult sau mai puțin sensibile la antibioticul care este listat pentru majoritatea acestor microorganisme. Din acest motiv, se recomandă testarea sensibilității.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectarea intramusculară a 500 mg, concentrațiile plasmatice maxime după circa o oră sunt de 20-40 μg/ml. După administrarea a 1 g au fost atinse concentrații plasmatice maxime de 37-63 μg/ml. Într-un studiu cu perfuzie intravenoasă continuă a cefazolinei la adulți sănătoși în doze de 3,5 mg/kg timp de o oră (aproximativ 250 mg) urmate de 1,5 mg/kg în următoarele 2 ore (aproximativ 100 mg), a fost determinată în a treia oră o concentrație plasmatică stabilă de circa 28 μg/ml.

Tabelul următor arată concentrațiile plasmatice medii ale cefazolinei după injecția intravenoasă a unei doze unice de 1 g:

Concentrația plasmatică (μg/ml) după administrarea intravenoasă a 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 oră	2 ore	4 ore
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distributie

Cefazolina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 70-86%. Volumul de distribuție este de circa 11 l/1,73 m². La administrarea cefazolinului la pacienți fără obstrucția căilor biliare concentrațiile de antibiotic în bilă la 90-120 minute după administrare au fost mai mari decât cele în ser. Invers, în caz de obstrucție, concentrațiile de antibiotic în bilă sunt mult mai reduse decât în ser. După administrarea de doze terapeutice la pacienți cu meninge inflamate, concentrațiile de cefazolin măsurate în lichidul cerebrospinal variază între 0-0,4 μg/ml. Cefazolina traversează ușor membranele sinoviale inflamate, iar concentrațiile atinse în articulații sunt similare celor plasmatică.

Metabolizare

Cefazolinul nu este metabolizat.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de circa 1 oră și 35 de minute. Cefazolinul este excretat în urină sub formă activă microbiologic. Aproximativ 56-89% dintr-o doză intramusculară de 500 mg este excretată în primele 6 ore, 80% până la aproape 100% în 24 de ore. După administrarea intramusculară a 500 mg și 1 g concentrațiile în urină pot atinge 500-4000 μg/ml. Cefazolinul se elimină din plasmă prin filtrare glomerulară, clearance-ul renal este 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a cefazolinului este redusă. Administrarea repetată de cefazolin la câini și șobolani prin diferite căi de injectare, timp de 1 până la 6 luni, nu a evidențiat niciun efect semnificativ asupra parametrilor biochimici și hematologici. Toxicitatea renală a fost observată după administrarea repetată la iepuri, dar nu la câini sau șobolani.

Cefazolinul nu a prezentat efecte teratogene sau alte efecte toxice asupra reproducerii la șobolani, soareci și iepuri. Nu există studii privind mutagenicitatea și carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Cefazolinul este incompatibil cu disulfat de amikacină, amobarbital sodic, acid ascorbic, sulfat de bleomicină, glucoheptonat de calciu, cimetidină, colistin metansulfonat de sodiu, eritromicină, oxitetraciclină, pentobarbital sodic, tetraciline.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă: 3 ani.

Soluția reconstituită: Este de preferat ca soluția reconstituită să fie utilizată imediat.

Pentru toate tipurile de administrare, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2-8 ° C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de

utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C .

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă incolor tip I cu capacitate de 10 ml, închis cu dop de bromobutil și un capac de aluminiu.

Sunt disponibile cutii a câte 1, 10, 25, 50 sau 100 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției

Administrare intramusculară

Pulberea se dizolvă în apă pentru preparate injectabile conform tabelului de diluții care urmează.

Agitați bine până la dizolvarea completă.

După reconstituire, soluția trebuie injectată profund într-un mușchi mare.

Tabel de diluții

<i>Flacon</i>	<i>Volum de soluție care se adaugă</i>	<i>Volum obținut</i>	<i>Concentrație</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Administrare intravenoasă

Cefazolinul poate fi administrat direct intravenos, fie sub formă de perfuzie continuă sau ca perfuzie intermitentă.

Doza zilnică totală este aceeași ca cea pentru administrarea intramusculară.

Injectia intravenoasă

Pulberea se dizolvă în 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, se diluează cu cel puțin 10 ml apă pentru preparate injectabile până la dizolvare completă și se injectează lent timp de 3 până la 5 minute direct într-o venă sau în linia de perfuzie intravenoasă. În niciun caz soluția nu trebuie injectată în mai puțin de 3 minute.

Atenționare: Doze unice mai mari de 1 g trebuie administrate ca perfuzie intravenoasă timp de 30-60 de minute.

Perfuzie intravenoasă continuă sau intermitentă

Cefazolinul poate fi utilizată în asociere cu terapia intravenoasă deja administrată, fie în flaconul primar, fie în recipientul de perfuzie secundar.

Soluția este reconstituită cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile până când pulberea este dizolvată complet și apoi diluată în 100 ml în unul dintre următorii solvenți:

- Clorură de sodiu 0.9%;
- Clorură de sodiu 0.9% și dextroză 5%;
- Soluție Ringer Lactat.

Orice soluție de antibiotice nefolosită, precum și toate materialele care au fost utilizate pentru administrarea acestui medicament trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Romania SRL
Str. Prof. Dr. Ioan Cantacuzino nr. 5, sector 1
București

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11299/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2018