

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZEPILEN 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKASESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefazolina (v obliki natrijevega cefazolinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

Ena viala vsebuje 50,6 mg (2,2 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel ali skoraj bel, zelo higroskopičen prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefazolin je antibiotik, indiciran za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 1 meseca starosti (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- Okužbe kože in mehkih tkiv.
- Okužbe kosti in sklepov.
- Profilaksa v perioperativnem obdobju: predoperativna, medoperativna in pooperativna profilaksa za zmanjševanje pojavnosti nekaterih okužb, ki se pojavijo po operacijskem posegu, pri bolnikih s predvidenim operativnim posegom, pri katerem obstaja tveganje za okužbo ali morebitno tveganje za okužbo.

Uporaba cefazolina naj bo omejena na primere, kjer je potrebno parenteralno zdravljenje.

Občutljivost povzročiteljskih mikroorganizmov na zdravljenje s cefazolinom je treba ugotoviti s testiranjem.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je odvisno od občutljivosti patogenega povzročitelja in izraženosti bolezni.

Odmerjanje

Odrasli

Okužbe, ki jih povzročajo zelo občutljivi grampozitivni mikroorganizmi

Običajni odmerek za odrasle je 1 g do 2 g na dan, v dveh ali treh enakih odmerkih.

Okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi grampozitivni in gramnegativni mikroorganizmi

Običajni odmerek je 3 g do 4 g na dan, v treh ali štirih enakih odmerkih.

Pri hudih okužbah, kot je endokarditis, se lahko dajo odmerki do 6 g na dan.

Profilaksa v perioperativnem obdobju

Za preprečevanje pooperativnih okužb pri kirurških posegih, kjer je prišlo do kontaminacije ali obstaja možnost kontaminacije, priporočeni odmerki znašajo:

- 1 g intravensko 30 minut do 1 uro pred pričetkom kirurškega posega.
- pri daljših operativnih posegih (ki trajajo 2 uri ali več), 500 mg do 1 g intravensko med operacijo (dajanje prilagodimo glede na trajanje operativnega posega).
- 500 mg do 1 g intravensko vsakih 6 do 8 ur v 24 urah po operaciji.

Pomembno je:

- (1) da je odmerek pred operativnim posegom dan bolniku tik pred (30 minut do 1 uro) pričetkom kirurškega posega, tako da so v serumu in tkivih prisotne ustrezne ravni antibiotika v trenutku prvega kirurškega reza; *in*
- (2) je cefazolin po potrebi mogoče dati bolniku v ustreznih intervalih med posegom, ki omogočajo zadostne ravni antibiotika v predvidenih trenutkih največje izpostavljenosti infektivnim organizmom.

Profilaktično dajanje cefazolina je treba običajno ukiniti v 24 urah po kirurškem posegu. Pri kirurških posegih, kjer bi bil pojav okužbe posebej nevaren (npr. pri odprtih operacijah na srcu in artroplastiki) se profilaktično dajanje cefazolina lahko nadaljuje 3 do 5 dni po zaključku kirurškega posega.

Odrasli bolniki z ledvično okvaro

Odrasli bolniki z ledvično okvaro lahko potrebujejo manjši odmerek, da ne bi prišlo do prevelikih koncentracij učinkovine v krvi (kopičenja).

Ta manjši odmerek je mogoče določiti na podlagi merjenja koncentracij v krvi. Če to ni mogoče, se lahko odmerjanje določi glede na ravni dušika sečnine v krvi (BUN – *blood urea nitrogen*) in/ali očistka kreatinina.

Po začetnem odmerku 500 mg je mogoče kot vodilo za vzdrževalno odmerjanje uporabiti naslednja priporočila.

Vzdrževalno zdravljenje s cefazolinom pri bolnikih z ledvično okvaro

<i>Delovanje ledvic</i>	<i>Dušik sečnine v krvi BUN (mg %)</i>	<i>Očistek kreatinina (ml/min)</i>	<i>Odmerek</i>		<i>Serumski razpolovni čas (ure)</i>
			<i>Grampozitivni mikroorganizmi</i>	<i>Gramnegativni mikroorganizmi</i>	
Blaga okvara	20-34	70-40	250-500 mg na vsakih 8 ur	500 mg-1 g na vsakih 8 ur	3-5
Zmerna okvara	35-49	40-20	125-250 mg na vsakih 12 ur	250-600 mg na vsakih 12 ur	6-12
Huda okvara	50-75	20-5	75-150 mg na vsakih 24 ur	150-400 mg na vsakih 24 ur	15-30

Pri bolnikih na hemodializi je odmerna shema odvisna od pogojev dialize.

Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Okužbe, ki jih povzročajo zelo občutljivi grampozitivni mikroorganizmi

Priporočljiv je odmerek 25–50 mg/kg telesne mase, razdeljen na dva do štiri enake odmerke na dan.

Okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi grampozitivni in gramnegativni mikroorganizmi

Priporočljiv je odmerek do 100 mg/kg telesne mase, razdeljen na tri ali štiri enake odmerke.

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od 1 meseca

Ker varnosti uporabe pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 meseca, niso dokazali, uporabe cefazolina pri teh bolnikih ne priporočamo. Glejte tudi poglavje 4.4.

Smernice za odmerjanje pri otrocih

Dodajte 4 ml vehikla v vialo z 1 g praška. Dobljena koncentracija = 225 mg/ml.

Telesna masa v kg	25 mg/kg/dan v 3 odmerkih		25 mg/kg/dan v 4 odmerkih	
	Odmerek v mg na vsakih 8 ur	Volumen v ml	Odmerek v mg na vsakih 6 ur	Volumen v 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
Telesna masa v kg	50 mg/kg/dan v 3 odmerkih		50 mg/kg/dan v 4 odmerkih	
	Odmerek v mg na vsakih 8 ur	Volumen v ml	Odmerek v mg na vsakih 6 ur	Volumen v 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

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro

Otroci z ledvično okvaro (tako kot odrasli bolniki) bodo morda potrebovali manjši odmerek, da ne bi prišlo do prevelikih koncentracij učinkovine v krvi (kopičenja).

Ta manjši odmerek je mogoče določiti na podlagi merjenja koncentracij v krvi. Če to ni mogoče, se lahko odmerjanje določi na podlagi naslednjih smernic, ki temeljijo na meritvah očistka kreatinina. Pri otrocih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 70–40 ml/min) zadošča 60 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 12 ur.

Pri otrocih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 40–20 ml/min) zadošča 25 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 12 ur.

Pri otrocih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina 20–5 ml/min) zadošča 10 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 24 ur.

Te smernice veljajo po dajanju začetnega odmerka. Glejte tudi poglavje 4.4.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Trajanje zdravljenja

Odkvisno je od poteka bolezni. Glede na splošna načela zdravljenja z antibiotiki je treba zdravljenje s cefazolinom nadaljevati vsaj še 2 do 3 dni po tem, ko se bolnikova telesna temperatura vrne na normalno ali okužba dokazano ni več prisotna.

Način uporabe

Zdravilo ZEPILLEN se lahko daje intramuskularno ali intravensko.

Intramuskularna uporaba

Raztopite v sterilni vodi za injekcije v skladu s spodnjo preglednico za redčenje. Dobro pretresite, da se prašek povsem raztopi. Po rekonstituciji je raztopino treba injicirati globoko v eno od velikih mišic.

Preglednica

Viala	Volumen vehikla za redčenje, ki ga je treba dodati	Dobljen volumen	Koncentracija
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Intravenska uporaba

Cefazolin se lahko daje neposredno v veno, bodisi v obliki stalne infuzije bodisi v obliki intermitentne infuzije.

Celoten dnevni odmerek je enak kot pri intramuskularni uporabi.

Intravensko injiciranje

Vsebino viala najprej rekonstituiramo z 2,5 ml vode za injekcije in nato razredčimo z vsaj 10 ml vode za injekcije, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopino počasi injiciramo 3 do 5 minut neposredno v veno ali intravensko infuzijsko linijo. Raztopine nikdar ne injicirajte v času manj kot 3 minut.

Opomba: enkratne odmerke, večje od 1 g, je treba dajati 30 do 60 minut.

Intermitentno in stalno infundiranje

Cefazolin lahko damo v kombinaciji z že uporabljanimi intravenskimi zdravili, bodisi v primarni steklenici bodisi v sekundarni infuzijski steklenici.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge cefalosporine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih z anamnezo hudih preobčutljivostnih reakcij na penicilin ali katero koli drugo vrsto betalaktamskih učinkovin.

Za uporabo pri otrocih, mlajših od 1 leta, se cefazolina ne sme raztopiti v raztopini lidokaina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Pred uvedbo zdravljenja s cefazolinom je treba natančno preveriti, ali ima bolnik anamnezo preobčutljivostnih reakcij na peniciline ali druga betalaktamska zdravila zaradi možnosti navzkrižne alergije. Cefazolina se ne sme uporabljati pri bolnikih, za katere je znano, da imajo takojšnjo preobčutljivostno reakcijo na cefalosporine. V primeru dvoma mora biti med prvim dajanjem zdravila prisoten zdravnik, ki lahko zdravi kakršno koli anafilaktično reakcijo.

Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje nehati uporabljati in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ledvična okvara

Čeprav cefazolin redko povzroči okvaro delovanja ledvic, je priporočljivo preveriti delovanje ledvic, zlasti pri hudo bolnih bolnikih, ki prejmejo največje odmerke, in pri bolnikih, ki sočasno dobivajo druga potencialno nefrotoksična zdravila, kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid ali etakrinsko kislino). Pri bolnikih s slabim delovanjem ledvic je lahko koncentracija antibiotikov večja in traja dlje.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba celotni dnevni odmerek zmanjšati glede na izraženost ledvične okvare (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za bolnike, ki imajo majhno diurezo zaradi slabega delovanja ledvic.

Z uporabo antibiotikov povezan psevdomembranski kolitis

Med uporabo antibiotikov se lahko pojavi psevdomembranski kolitis. V primeru hude dolgotrajne driske je treba pomisliti na možnost z uporabo antibiotikov povezanega psevdomembranskega kolitisa. Zdravljenje s cefazolinom je treba takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Glejte tudi poglavje 4.8

Bakterijska rezistenca in superinfekcije

Dolgotrajno zdravljenje s cefazolinom lahko vodi do razrasta bakterij, ki so neobčutljive na cefazolin. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojavnosti superinfekcij. Če se pojavijo, je treba ustrezno ukrepati.

Intratekalna uporaba

Zdravilo ni priporočljivo za intratekalno uporabo. Po intratekalnem dajanju cefazolina so poročali o hudi zastrupitvi centralnega živčnega sistema (vključno s konvulzijami).

Motnje strjevanja krvi

Izjemoma se lahko med zdravljenjem s cefazolinom pojavijo motnje strjevanja krvi. Dejavniki tveganja so pomanjkanje vitamina K pri bolniku ali vpliv na druge mehanizme strjevanja krvi (parenteralna prehrana, neustrezna prehrana, odpoved jeter in ledvic, trombocitopenija). Strjevanje krvi je lahko moteno tudi v primeru pridruženih bolezni (npr. hemofilije, gastričnega ali duodenalnega ulkusa), ki lahko povzročijo ali poslabšajo krvavitev. Pri teh bolnikih je zato potrebno spremljati vrednosti protrombinskega časa. Če se protrombinski čas pomembno skrajša, je treba bolniku predpisati dodajanje vitamina K (10 mg/teden).

Pediatrična populacija

Nedonošenčki, novorojenčki in dojenčki, mlajši od enega meseca

Cefazolin se pri novorojenčkih (nedonošenih in donošenih) ter dojenčkih, mlajših od 1 meseca, ne sme uporabljati, ker podatkov ni na voljo in varnost uporabe še ni bila dokazana. Glejte tudi poglavje 4.2.

To zdravilo vsebuje 50,6 mg natrija na vialo, kar je enako 2,53 % največjega dnevnega vnosa za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antibiotiki

Cefazolin se ne sme dajati sočasno z antibiotiki z bakteriostatskim delovanjem, saj lahko nasprotujejo njegovemu delovanju.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida zmanjša ledvični očistek cefazolina.

Vitamin K1

Nekateri cefalosporini, npr. cefamandol, cefazolin in cefotetan, lahko zavrejo jetrno presnovo vitamina K1 in povzročijo hipotrombinemijo, zlasti v primerih pomanjkanja vitamina K1.

V takšnih primerih bo morda potrebno dodajanje vitamina K1.

Antikoagulanti

Cefalosporini lahko v zelo redkih primerih povzročajo motnje strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4). Ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov ali heparina v velikih odmerkih je treba spremljati parametre strjevanja krvi.

Nefrotoksična zdravila

Tveganje za nefrotoksične simptome se poveča ob sočasnem dajanju nefrotoksičnih zdravil, kot so aminoglikozidi (npr. gentamicin), polimiksini, etakrinska kislina in furosemid, ter močnih diuretikov. V tem primeru je potrebno skrbno spremljati delovanje ledvic.

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem s cefalosporini lahko Coombsov test da lažno pozitivne rezultate. To velja tudi za bolnike, ki dobivajo cefazolin.

Peroralni kontraceptivi

Cefazolin lahko vpliva na učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Zato je treba med zdravljenjem s cefazolinom ženskam priporočiti, naj poleg peroralne hormonske kontracepcije uporabljajo dodatna nehormonska zaščitna sredstva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obsežni podatki o uporabi cefalosporinov prve generacije med nosečnostjo ne kažejo na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost. Trenutno ni na voljo dovolj izkušenj z uporabo cefazolina med nosečnostjo. Cefazolin prehaja skozi posteljico. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z vplivom na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je uporabi cefazolina med nosečnostjo bolje izogibati, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Cefazolin prehaja v materino mleko v zelo majhnih koncentracijah. Pri terapevtskih odmerkih ne pričakujemo nikakršnih učinkov na otroka. Cefazolin se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnega profila in/ali profila neželenih učinkov ni verjetno, da bi cefazolin vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Med uporabo cefazolina se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Znotraj posamezne razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena glede na naslednjo razvrstitev: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Organski sistem po MedDRA</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinek</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	kandidiaza v ustni votlini (pri podaljšani uporabi)
	redki	genitalna kandidiaza (moniliaza), vaginitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, granulocitopenija, nevtropenija, trombocitopenija, levkocitoza, granulocitoza, monocitoza, limfocitopenija, bazofilija in eozinofilija. Ti učinki so redki in reverzibilni.
	zelo redki	Motnje koagulacije (strjevanja krvi) in posledične krvavitve. Tveganje za te neželene učinke obstaja pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali drugih faktorjev strjevanja krvi ali bolnikih, ki dobivajo parenteralno prehrano, bolnikih z nezadostno prehrano, okvarjenim delovanjem jeter in ledvic, trombocitopenijo in bolnikih z motnjami ali boleznimi, ki povzročajo krvavitve (npr. hemofilija, želodčni in duodenalni ulkus).

<i>Organski sistem po MedDRA</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinek</i>
Bolezni imunskega sistema	občasni	eritem, multiformni eritem, eksantem, urtikarija, reverzibilna lokalna permeabilnost žil, sklepov ali membran (angioedem), z zdravilom povzročeno povišanje telesne temperature in intersticijska pljučnica ali pnevmonitis
	redki	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnson sindrom
	zelo redki	anafilaktični šok, otekanje larinksa z zoženjem dihalnih poti, zvišan srčni utrip, zasoplost, padec krvnega tlaka, otečen jezik, srbenje anusa in spolovil, edem obraza
Bolezni živčevja	občasni	konvulzije (pri bolnikih z disfunkcijo ledvic, ki so bili zdravljeni z neustrezno velikimi odmerki)
	redki	omotica, splošno slabo počutje, utrujenost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	pleuralni izliv, bolečine v prsnem košu, dispneja ali dihalna stiska, kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	Izguba apetita, driska, navzea in bruhanje. Ti simptomi so običajno zmerni in pogosto izginejo med zdravljenjem ali po njem.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	prehodno zvečanje serumske koncentracije aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama glutamiltransferaze, bilirubina in/ali laktatne dehidrogenaze in alkalne fosfataze, prehodni hepatitis, prehodna holestatična zlatenica
Bolezni sečil	redki	Nefrotoksičnost, intersticijski nefritis, nedefinirana nefropatija, proteinurija, prehodno zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), običajno pri bolnikih, ki so sočasno zdravljeni z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili. Prehodno zvečanje koncentracije sečnine v krvi in alkalne fosfataze brez kliničnih znakov poškodbe ledvic.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečina na mestu intramuskularnega injiciranja, včasih z induracijo
	občasni	intravensko dajanje lahko povzroči tromboflebitis
Drugi neželeni učinki	redki	bolečine v prsnem košu, pleuralni izliv, dispneja ali dihalna stiska, kašelj, rinitis, zvečanje ali zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi

Če se med ali po zdravljenju s cefazolinom pojavi huda in trdovratna driska, se morate posvetovati z zdravnikom, saj je driska lahko simptom resnega stanja (pseudomembranskega kolitisa), ki zahteva takojšnje zdravljenje. Bolnika je treba opozoriti, naj za samozdravljenje ne uporablja zdravil, ki bi lahko zavrla peristaltiko. Dolgotrajna uporaba cefalosporinov lahko vodi do razrasta na cefazolin odpornih bakterij, zlasti rodov *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* in *Candida*.

Preiskave

Prehodno zvišanje vrednosti SGOT in SGPT, sečnine v krvi in alkalne fosfataze brez kliničnih dokazov poškodb jeter ali ledvic.

Študije na živalih so pokazale, da je cefazolin lahko nefrotoksičen. Čeprav učinek ni bil dokazan pri ljudeh, je treba to možnost vseeno upoštevati, zlasti pri bolnikih, ki dolgo časa dobivajo velike odmerke. V redkih primerih so poročali o intersticijskem nefritisu in neopredeljenih nefropatijah. Bolniki, pri katerih je prišlo do tega, so bili hudo bolni in so dobivali več zdravil. Vpliv cefazolina na razvoj intersticijskega nefritisa in drugih nefropatij ni bil ugotovljen.

V redkih primerih so pri uporabi nekaterih cefalosporinov poročali o:

- znižanih vrednostih hemoglobina in/ali hematokrita, anemiji, agranulocitozi, aplastični anemiji, pancitopeniji in hemolitični anemiji.

Med zdravljenjem z določenimi cefalosporini so poročali o naslednjih primerih:

- nočnih morah, vrtoglavici, hiperaktivnosti, nervozi ali anksioznosti, nespečnosti, zaspanosti, šibkosti, občutku toplote, motnjah barvnega vida, zmedenosti in epileptogeni aktivnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do bolečine, vnetja in flebitisa na mestu injiciranja. Parenteralno dajanje velikih odmerkov cefalosporinov lahko povzroči vrtoglavico, parestezije in glavobole. Prevelik odmerek cefalosporinov lahko izzove konvulzije, zlasti pri bolnikih z ledvično boleznijo.

Prevelik odmerek je lahko povezan z nenormalnimi izvidi naslednjih laboratorijskih testov: zvišane vrednosti kreatinina, dušika sečnine v krvi (BUN), jetrnih encimov in bilirubina, pozitiven Coombsov test, trombocitemija in trombocitopenija, eozinofilija, levkopenija in podaljšanje protrombinskega časa.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

V primeru konvulzij je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila. Uvedba antiepileptičnih zdravil je lahko primeren ukrep. Zagotoviti je treba podporo ventilaciji in perfuziji. Natančno je treba nadzorovati vitalne telesne funkcije in parametre. V primeru hudega prevelikega odmerjanja, pri katerem se bolnik ne odziva na druge vrste zdravljenja, bi lahko bila učinkovita hemodializa s hemoperfuzijo, čeprav to ni dokazano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini prve generacije, oznaka ATC: J01DB04.

Mehanizem delovanja

Vsi cefalosporini (betalaktamski antibiotiki) zavirajo sintezo celične stene in so selektivni zaviralci peptidoglikansintetaze. Prvi korak v mehanizmu je vezava učinkovine na celične receptorje (penicilin vezoče beljakovine). Po tej vezavi je ovirana reakcija transpeptidaz, kar prepreči sintezo peptidoglikana. Ta proces vodi do lize (razpada) bakterij.

Mehanizem odpornosti

Betalaktamski antibiotiki vsebujejo tako imenovani betalaktamski obroč, ki je nujen za njihovo protimikrobno delovanje. Če se ta obroč razcepi, izgubi antibiotični učinek. Različne bakterije imajo encime (betalaktamaze), ki lahko razcepijo ta obroč, s čimer postanejo odporne na to vrsto antibiotika. Kot pri vseh cefalosporinih in drugih betalaktamskih antibiotikih različni mehanizmi odpornosti, pridobljeni pri skupinah bakterij, vključujejo: spremembo ciljnih molekul (penicilin vezoče beljakovine), encimsko razgradnjo centra z betalaktamazami in spremenjen dostop do ciljnih molekul. Med cefalosporini in penicilini obstaja navzkrižna odpornost. Gramnegativne mikroorganizme, ki vsebujejo inducibilne kromosomsko vezane betalaktamaze, kot so *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp in spp *Providencia*, je treba kljub njihovi *in vitro* občutljivosti obravnavati kot odporne na cefazolin.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK; MIC - *minimum inhibitory concentration*), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so:

Organizem	Mejne vrednosti MIK (mg/l)	
	Občutljivi (S – <i>Susceptible</i>)	Odporni (R – <i>Resistant</i>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ¹	opomba ¹
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ²	opomba ²
Streptokoki skupine <i>Viridians</i>	≤ 0,5	> 0,5
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto	≤ 1	> 2

¹Na občutljivost stafilokokov za cefalosporine sklepamo iz občutljivosti na cefoksitin, razen za cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten in ceftolozan-tazobaktam, ki nimajo mejnih vrednosti in se jih ne sme uporabljati pri stafilokoknih okužbah. Nekateri *S. aureus* izolati, odporni na meticilin, so občutljivi na ceftarolin in ceftobiprol. Za izolate, občutljive na meticilin, se lahko brez nadaljnega testiranja poroča, da so občutljivi na ceftarolin in ceftobiprol.

²Na občutljivost streptokokov skupine A, B, C in G na cefalosporine se sklepa iz občutljivosti na benzilpenicilin.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se za izbrane vrste lahko razlikuje geografsko in časovno, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet izvedenca je potrebno poiskati, ko je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je korist uporabe učinkovine vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Občutljivost stafilokokov je izpeljana iz občutljivosti na meticilin.

<u>Splošno občutljive vrste</u>
Grampozitivne <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (občutljiv na meticilin)
<u>Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁺ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> β-hemolitični streptokoki skupine A, B, C in G <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Odporni organizmi</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> , odporni na meticilin Indol-pozitivne <i>Proteus</i> spp <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Proteus mirabilis</i>)

Nekateri sevi navedenih vrst so lahko bolj ali manj občutljivi na zdravilo, kot je navedeno za večino teh mikroorganizmov. Zato je priporočljivo opraviti test občutljivosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po uporabi 500 mg i.m. je največja koncentracija v serumu 20–40 µg/ml dosežena po približno eni uri. Po uporabi 1 g je bila dosežena največja koncentracija 37–63 µg/ml. V študiji stalnega intravenskega infundiranja cefazolina (pri zdravih odraslih) v odmerku 3,5 mg/kg eno uro (približno 250 mg), ki mu je sledil odmerek 1,5 mg/kg naslednji dve uri (približno 100 mg), so v tretji uri izmerili stabilno serumsko koncentracijo približno 28 µg/ml. Naslednja preglednica prikazuje povprečno serumsko koncentracijo cefazolina po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 1 g zdravila.

Serumske koncentracije (µg/ml) po intravenskem injiciranju odmerka 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 ura	2 uri	4 ure
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Porazdelitev

Cefazolin se v 70 do 86 % veže na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je približno 11 l/1,73 m². Če so cefazolin uporabili pri bolnikih, ki niso imeli obstrukcije žolčnih vodov, so bile koncentracije antibiotika v žolču 90–120 minut po uporabi praviloma večje kot v serumu. Nasprotno pa so bile, v primeru obstrukcije žolčnih vodov, koncentracije antibiotika v žolču veliko manjše kot v serumu. Pri bolnikih, ki so imeli vnete meninge, je bila izmerjena koncentracija cefazolina v cerebrospinalni tekočini po uporabi terapevtskih odmerkov različna in je znašala od 0 do 0,4 mikrogramov/ml. Cefazolin zlahka prehaja skozi vneto sinovijsko membrano, dosežena koncentracija antibiotika v sklepah pa je podobna koncentraciji v serumu.

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnavlja.

Izločanje

Serumski razpolovni čas je približno 1 uro 35 minut. Cefazolin se izloča v urin v biološko aktivni obliki. Po intramuskularnem odmerku 500 mg se ga od 56 do 89 % izloči v prvih šestih urah in od 80

do skoraj 100 % v 24 urah. Po intramuskularni uporabi 500 mg in 1 g so lahko v urinu dosežene koncentracije od 500 do 4000 µg/ml. Cefazolin se iz seruma odstrani predvsem z glomerularno filtracijo; ledvični očistek je 65 ml/min /1,73 m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost cefazolina je majhna.

Ponavljajoči odmerki cefazolina pri psih in podganah v trajanju 1–6 mesecev in po različnih poteh injiciranja niso pokazali nobenih pomembnih vplivov na biokemične in hematološke parametre. Po ponavljajočih odmerkih so zaznali renalno toksičnost pri kuncih, ne pa pri psih ali podganah. Cefazolin ni pokazal teratogenosti ali drugega toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah, miših in kuncih. Študij mutagenosti ali karcinogenega potenciala cefazolina niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Cefazolin ni kompatibilen z amikacinijevim disulfatom, natrijevim amobarbitalatom, askorbinsko kislino, bleomicinijevim sulfatom, kalcijevim glucoheptonatom, cimetidinom, natrijevim kolistin metan-sulfonom, eritromicinom, oksitetra-ciklinom, natrijevim pentobarbitalatom, tetraciklini.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 3 leta.

Rekonstituirana raztopina: rekonstituirano raztopino je najbolje uporabiti takoj.

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji zdravila, za vse vrste uporabe, je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2–8 °C. Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno ne presega 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija. Velikosti pakiranja: 1, 10, 25, 50 ali 100 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Intramuskularno injiciranje

Prašek raztopite v vodi za injekcije v skladu s spodnjo preglednico za redčenje. Dobro pretresite, da se povsem raztopi.

Po rekonstituciji je raztopino treba injicirati globoko v eno od velikih mišic.

Preglednica za redčenje

<i>Vsebina viala</i>	<i>Količina vehikla, ki ga je potrebno dodati</i>	<i>Dobljen volumen</i>	<i>Koncentracija</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Intravenska uporaba

Cefazolin je mogoče dajati neposredno v veno, bodisi v obliki stalne infuzije ali intermitentne infuzije. Celotni dnevni odmerek je enak kot pri intramuskularni uporabi.

Intravensko injiciranje

Vsebino viala najprej rekonstituiramo z 2,5 ml vode za injekcije in nato razredčimo z vsaj 10 ml vode za injekcije, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopino počasi injiciramo v času 3 do 5 minut neposredno v veno ali intravensko infuzijsko linijo. Raztopine nikdar ne injicirajte v času manj kot 3 minut.

Opomba: enkratne odmerke, večje od 1 g, je treba dajati tekom časa 30 do 60 minut.

Intermitentno in stalno infundiranje

Cefazolin lahko damo v kombinaciji z že uporabljanimi intravenskimi zdravili, bodisi v primarni steklenici bodisi v sekundarni infuzijski steklenici.

Vsebino viala rekonstituiramo z 2,5 ml vode za injekcije, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Nato raztopino razredčimo s 100 ml enega izmed naslednjih topil:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida;
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze (dekstroze);
- raztopina Ringerjevega laktata.

Neuporabljeno rezidualno raztopino, ki vsebuje antibiotik, kot tudi ves material, ki je bil uporabljen za aplikacijo, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol,
Ciper

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/19/02598/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21. 5. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 8. 2023