

1. IME ZDRAVILA

Cefazolin Hospira 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Cefazolin Hospira 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefazolina v obliki 1,048 g natrijevega cefazolinata.
Ena viala vsebuje 2 g cefazolina v obliki 2,096 g natrijevega cefazolinata.

Ena 1g viala vsebuje približno 2,2 mmol (50,6 mg) natrija.
Ena 2g viala vsebuje približno 4,4 mmol (101,2 mg) natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefazolin je antibiotik, indiciran za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 1 meseca (glejte poglavje 4.2 in 4.4), ki jih povzročajo na cefazolin občutljive bakterije (glejte poglavje 5.1):

- okužbe kože in mehkih tkiv
- okužbe kosti in sklepov
- profilaksa v perioperativnem obdobju

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je odvisno od občutljivosti povzročitelja (glejte poglavje 5.1) in resnosti bolezni.

Odmerjanje

Odrasli bolniki z normalnim delovanjem ledvic

Okužbe, povzročene z visoko občutljivimi mikroorganizmi

Običajni odmerek za odrasle je 1 do 2 g na dan v dveh ali treh enakih odmerkih (en odmerek vsakih 8 ali 12 ur).

Okužbe, povzročene z manj občutljivimi mikroorganizmi

Običajni odmerek je 3 do 4 g na dan v treh ali štirih enakih odmerkih (en odmerek vsakih 6 ali 8 ur).

Pri hudih okužbah se lahko dajo odmerki do 6 g na dan v treh ali štirih enakih odmerkih (en odmerek vsakih 6 ali 8 ur).

Profilaksa v perioperativnem obdobju

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

- 1 g do 2 g intravensko 30 minut do 1 uro pred pričetkom posega.
- pri daljših posegih 500 mg do 1 g intravensko med operacijo (dajanje različno glede na trajanje operativnega posega)
- 500 mg do 1 g intravensko vsakih 6 do 8 ur v 24 urah po posegu.

Pomembno je, da (1) je odmerek pred posegom dan bolniku tik pred (30 minut do 1 uro) pričetkom posega, tako, da so v serumu in tkivih prisotne ustrezne ravni antibiotika v trenutku prvega kirurškega reza; in da (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. Priporočeni interval za ponovno odmerjanje je 4 ure (od prvega odmerka pred posegom dalje). Profilaktično dajanje cefazolina se običajno ukine v 24 urah po posegu. Pri operacijah na srcu se profilaktično dajanje cefazolina lahko nadaljuje 48 ur po končanem posegu, odvisno do klinične situacije.

Odrasli bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Potreben je ustrezen začetni odmerek. Nadaljne odmerke je treba prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare, resnost okužbe in občutljivost povzročitelja.

Vzdrževalno zdravljenje s cefazolinom pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Kreatininski očistek (ml/min)	serumski kreatinin (mg/100 ml)	Celokupni dnevni odmerek	Odmerni interval
≥ 55	≤ 1,5	običajni odmerek*	nespremenjeno
35 – 54	1,6 – 3,0	običajni odmerek*	najmanj 8 ur
11 – 34	3,1 – 4,5	polovica običajnega odmerka	12 ur
≤ 10	≥ 4,6	četrtnina običajnega odmerka	18-24 ur

* Dnevni odmerek pri odraslem bolniku z normalnim delovanjem ledvic

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

Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Okužbe, povzročene z visoko občutljivimi mikroorganizmi

Priporočljiv je odmerek 25 do 50 mg / kg telesne mase na dan, razdeljen na dva do štiri enake odmerke (en odmerek vsakih 6, 8 ali 12 ur).

Okužbe, povzročene z manj občutljivimi mikroorganizmi

Priporočljiv je odmerek do 100 mg / kg telesne mase na dan, razdeljen na tri do štiri enake odmerke (en odmerek vsakih 6 ali 8 ur).

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od 1 meseca

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

Smernice za odmerjanje pri otrocih

Telesna masa	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
deljeni odmerek vsakih 12	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg

ur, 25 mg/kg telesne mase na dan					
deljeni odmerek vsakih 8 ur, 25 mg/kg telesne mase na dan	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
deljeni odmerek vsakih 6 ur, 25 mg/kg telesne mase na dan	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
deljeni odmerek vsakih 12 ur, 50 mg/kg telesne mase na dan	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
deljeni odmerek vsakih 8 ur, 50 mg/kg telesne mase na dan	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
deljeni odmerek vsakih 6 ur, 50 mg/kg telesne mase na dan	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
deljeni odmerek vsakih 8 ur, 100 mg/kg telesne mase na dan	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
deljeni odmerek vsakih 6 ur, 100 mg/kg telesne mase na dan	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Pediatrični bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Potreben je ustrezen začetni odmerek. Nadaljne odmerke je treba prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare, resnost okužbe in občutljivost povzročitelja.

Pri otrocih z blago okvaro (kreatininski očistek 70-40 ml / min) zadošča 60 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na odmerke na 12 ur.

Pri otrocih z zmerno okvaro (kreatininski očistek 40-20 ml / min) zadošča 25% običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na odmerke na 12 ur.

Pri otrocih s hudo okvaro (kreatininski očistek 20-5 ml / min) zadošča 10% običajnega dnevnega odmerka, danega na 24 ur.

Vse te smernice so veljavne po ustreznem začetnem odmerku. Glejte tudi poglavje 4.4.

Starejši bolniki

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Trajanje zdravljenja:

Odvisno od poteka bolezni.

Način uporabe

Zdravilo Cefazolin Hospira 1g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje lahko dajemo v obliki globoke intramuskularne (i.m.) injekcije, počasne intravenske (i.v.) injekcije ali počasne intravenske infuzije.

Zdravilo Cefazolin Hospira 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje lahko dajemo v obliki počasne intravenske (i.v.) injekcije ali počasne intravenske infuzije.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cefazolin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na kateri koli drugi tip betalaktamskih antibiotikov (peniciline, monobaktame in karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Pred uvedbo zdravljenja je treba preveriti, da bolnik ni imel nobenih predhodnih preobčutljivostnih reakcij na cefalosporine, peniciline ali druga zdravila.

Pri bolnikih z nagnjenji k alergijam je treba cefazolin uporabljati previdno. Dokumentirana je bila navzkrižna preobčutljivost med penicilini in cefalosporini.

Kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih so poročali o resnih in občasno tudi smrtnih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefazolinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe nujne medicinske pomoči.

Pred pričetkom zdravljenja je treba ugotoviti, če ima bolnik v anamnezi hudo preobčutljivostno reakcijo na cefazolin, druge cefalosporine ali kateri koli drugi tip betalaktamskih antibiotikov. Če se cefazolin daje bolniku, ki ima v anamnezi preobčutljivostno reakcijo na druge betalaktamske antibiotike (ki pa ni bila razvrščena kot resna), je potrebna previdnost.

Z uporabo antibiotikov povezan psevdomembranski kolitis

V primeru hude dolgotrajne driske je treba pomisliti na možnost z uporabo antibiotikov povezanega psevdomembranskega kolitisa. To stanje je lahko ogrožujoče, zato je treba zdravljenje s cefazolinom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana. Glejte tudi poglavje 4.8 Neželeni učinki.

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerek in/ali odmerni interval prilagoditi glede na resnost okvare delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2). Čeprav cefazolin redko povzroča okvare delovanja ledvic, je priporočljivo preveriti delovanje ledvic, zlasti pri hudo bolnih bolnikih, ki prejmejo najvišje možne odmerke in pri bolnikih, ki istočasno dobivajo druga potencialno nefrotoksična zdravila kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid).

Intratekalna uporaba

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

Bakterijska rezistenca in superinfekcije

Dolgotrajno zdravljenje s cefazolinom lahko vodi v razvoj bakterij, odpornih na cefazolin. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati možen pojav superinfekcij. Če pride do njih, je treba ustrezno ukrepati.

Motnje strjevanja krvi

V izrednih primerih se med zdravljenjem s cefazolinom lahko pojavijo motnje strjevanja krvi. Faktorji tveganja bi bili pomanjkanje vitamin K pri bolniku ali vpliv na druge koagulacijske mehanizme (parenteralna prehrana, neustrezna prehrana, odpoved jeter ali ledvic, trombocitopenija). Strjevanje krvi je lahko moteno tudi v primerih pridruženih boleznih (npr. hemofilije, gastričnega ali duodenalnega ulkusa), ki lahko povzročijo ali stopnjujejo krvavitev. Pri teh bolnikih je zato potrebno spremljati njihov protrombinski čas. Ob pomembnem znižanju je treba bolniku predpisati dodatek vitamina K (10 mg/teden).

Pediatrična populacija

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od 1 meseca

Cefazolin se pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 meseca ne sme uporabiti, ker trenutno ni na voljo dovolj podatkov za uporabo v tej starostni skupini.

Ena 1g viala vsebuje približno 2,2 mmol (50,6 mg) natrija.

Ena 2g viala vsebuje približno 4,4 mmol (101,2 mg) natrija.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Raztopin v 0,5 % raztopini lidokainijevega klorida se ne sme uporabiti intravensko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antibiotiki

Pri antibiotikih z bakteriostatičnim delovanjem (npr. tetraciklinih, sulfonamidih, eritromicinu, kloramfenikolu) so *in vitro* zaznali možno antagonistično delovanje, kar je treba upoštevati ob sočasni uporabi teh antibiotikov s cefazolinom.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida zmanjša ledvični očistek cefazolina.

Vitamin K1

Nekateri cefalosporini, npr. cefamandol, cefazolin in cefotetan, se lahko vpletejo v presnovo vitamina K1, zlasti v primerih pomanjkanja vitamina K1. V takšnih primerih je morda potrebno dodajanje vitamina K1.

Antikoagulant

Cefalosporini lahko v zelo redkih primerih povzročajo motnje strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4). Ob sočasni uporabi antikoagulantov (npr. varfarina ali heparina) v visokih odmerkih je treba spremljati koagulacijske parametre. V številnih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, poročali o okrepljenem delovanju peroralnih antikoagulantov. Zdi se, da so dejavniki tveganja okužba ali prisotnost vnetja, bolnikova starost in splošno zdravstveno stanje. V takšnih okoliščinah je pri pojavu motenj INR težko razlikovati med vlogo, ki jo ima pri tem infekcijsko obolenje oziroma njegovo zdravljenje. Vendar pa so pri tem določene skupine antibiotikov vpletene pogosteje, še zlasti velja to za fluorokinolone, makrolide, cikline, kotrimoksazol in določene cefalosporine.

Nefrotoksična zdravila

Povečane nefrotoksičnosti antibiotikov (npr. aminoglikozidov, kolistina, polimiksina B), jodiranih kontrastnih sredstev, organskih spojin s platino, visokih odmerkov metotreksata, nekaterih protivirusnih zdravil (npr. ciklovirjev, foskarneta), pentamidina, ciklosporina, takrolimusa in diuretikov (npr. furosemda) ni mogoče izključiti. Ob sočasnem dajanju s cefazolinom je treba delovanje ledvic skrbno spremljati.

Laboratorijske preiskave

Merjenje koncentracij glukoze v urinu s pomočjo laboratorijskih preiskav na osnovi Benediktove raztopine ali Fehlingove raztopine lahko pri bolnikih, ki prejemajo cefazolin, daje lažno pozitivne rezultate. Cefazolin nima vpliva na encimska merjenja prisotnosti glukoze v urinu.

Tudi direktni in indirektni Coombsov test lahko daje lažno pozitivne rezultate, npr. pri novorojenčkih, katerih matere so prejemale cefalosporine.

Peroralni kontraceptivi

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na posredne ali neposredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja.

Zaradi pomanjkanja ustreznih izkušenj in dejstva, da cefazolin v nosečnosti prehaja posteljico, se zdravilo Cefazolin Hospira med nosečnostjo lahko daje samo po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristnostjo zdravljenja, še zlasti v prvem trimestrju nosečnosti. Če ni izredno nujno, se je uporabi cefazolina v nosečnosti bolj izogniti.

Dojenje

Cefazolin prehaja v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, zato pri terapevtskih odmerkih ne pričakujemo nikakršnih učinkov na dojenega otroka. Če se v času dojenja pri otroku pojavi driska ali okužba s kandido, naj mati preneha dojit oziroma je treba ukiniti cefazolin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Cefazolin Hospira nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pojavijo pa se lahko neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Znotraj posamezne razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena kot 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	kandidiaza v ustni votlini
	redki	genitalna kandidiaza, vaginitis Kot pri vseh mikroorganizmih podaljšana uporaba lahko vodi v razrast neobčutljivih mikroorganizmov. rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	Pri spremljanju krvne slike so opazili levkopenijo, granulocitopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo, levkocitozo, granulocitozo, monocitozo, limfocitopenijo, bazofilijo in eozinofilijo. Ti učinki so redki in reverzibilni.
	zelo redki	motnje koagulacije (strjevanja krvi) in posledične krvavitve (glejte poglavje 4.4).
Bolezni imunskega sistema	občasni	pireksija
	zelo redki	Anafilaktični šok (otekanje larinksa z oženjem dihalnih poti, zvišan srčni utrip, oteženo dihanje, padec krvnega tlaka, otečen jezik, srbenje anusa in spolovil, edem obraza).
Presnovne in prehranske motnje	redki	hiperglikemija, hipoglikemija
Bolezni živčevja	občasni	konvulzije (pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic, ki so bili zdravljeni z neustrezno visokimi odmerki)
	redki	omotica
Žilne bolezni	občasni	tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	pljučni izliv, dispneja ali respiratorni distress, kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	slabost, bruhanje, driska
	redki	anoreksija
	zelo redki	pseudomembranski kolitis (na ta zaplet je treba pomisliti takoj, ko se v povezavi z zdravljenjem

		z antibiotikom pojavi driska)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	prehodno zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze ali alkalne fosfataze gama glutamiltransferaze, bilirubina in/ali laktatne dehidrogenaze, prehodni hepatitis ali prehodna holestatična zlatenica
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	eritem, multiformni eritem, koprivnica, angioedem
	redki	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni sečil	redki	nefrotoksičnost, intersticijski nefritis, nedefinirana nefropatija, proteinurija, prehodno zvišanje sečnine v krvi (BUN) običajno pri bolnikih, ki so sočasno zdravljeni z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili
Motnje reprodukcije in bolezni dojk	zelo redki	vulvovaginalni pruritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečina na mestu intramuskularnega injiciranja z možno induracijo
	redki	slabotnost, utrujenost, bolečina v prsih

Če se med ali po zdravljenju s cefazolinom pojavi huda in trdovratna driska, se je treba posvetovati z zdravnikom, ker 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 (glejte poglavje 4.4).

Podaljšana uporaba cefalosporinov lahko vodi v razrast na cefazolin odpornih bakterij, zlasti rodov *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* in *Candida*. To lahko vodi v superinfekcije ali potencialno kolonizacijo z odpornimi mikroorganizmi ali kvasovkami (glejte poglavje 4.4).

Klinične študije

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

Študije na živalih so pokazale, da ob uporabi cefazolina obstaja možnost škodljivega delovanja na ledvice. Čeprav učinek ni bil dokazan na ljudeh, je treba to možnost vseeno upoštevati zlasti pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke skozi daljši čas. V redkih primerih so poročali o intersticijskem nefritisu in nedefiniranih nefropatijah. Prizadeti bolniki so bili hudo bolni in so sočasno prejeli več zdravil. Vpliv cefazolina na razvoj intersticijskega nefritisa in drugih nefropatij ni bil ugotovljen.

V redkih primerih so poročali o naslednjem:

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

Ob uporabi določenih cefalosporinov so poročali o naslednjih primerih:

nočnih morah, vertigu, hiperaktivnosti, nervozi ali anksioznosti, nespečnosti, zaspanosti, šibkosti, vročinskih valovih, 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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja:

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do bolečin, vnetja in flebitisa na mestu injiciranja. Parenteralno odmerjanje velikih odmerkov cefalosporinov lahko povzroči vrtoglavico, parestezije in glavobole. Prevelik odmerek cefalosporinov lahko izzove konvulzije, zlasti pri bolnikih z obolenjem ledvic.

Previsok odmerek je lahko povezan z nenormalnimi izvidi naslednjih laboratorijskih testov: zvišan kreatinin, sečnina (BUN), jetrni encimi in bilirubin, pozitiven Coombsov test, trombocitemija in trombocitopenija, eozinofilija, levkopenija in podaljšanje protrombinskega časa.

Zdravljenje previsokega odmerjanja

V primeru konvulzij je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila. Uvedba antiepileptičnih zdravil je lahko primeren ukrep. Podrobno je treba nadzorovati vitalne telesne funkcije in parametre. V hudih primerih prevelikega odmerjanja, ko se bolnik ne odziva na druge vrste zdravljenja, bi lahko prišla v poštev hemodializa, kombinirana 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 encima sintaze peptidoglikana. Pri korak v mehanizmu je vezava zdravila na celične receptorje (beljakovine, ki vežejo penicilin). Po tej vezavi je ovirana reakcija encima transpeptidaze, ki prepeči tvorbo peptidoglikana. Ta proces vodi do lize (razpada) bakterije.

Mehanizem odpornosti

Betalaktamski antibiotiki vsebujejo tako imenovani betalaktamski obroč, ki je nujen za njihovo protimikrobno delovanje. Če je ta obroč razcepljen, 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 določenih skupinah bakterij, vključujejo: spremembo ciljnih molekul (beljakovin, ki vežejo peniciline), encimsko razgradnjo centra z betalaktamazami in spremenjen dostop do ciljnih molekul. Med cefalosporini in penicilini obstaja navzkrižna odpornost. Gram-negativni mikroorganizmi, ki vsebujejo inducibilne betalaktamaze z genetskim zapisom na kromosomu bakterij, kot so *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* in *spp Providence*, so kljub svoji *in vitro* občutljivosti odporne na cefazolin.

Mejne vrednosti preverjanja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), ki jih je postavil evropski odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so:

Organizem	Mejne vrednosti (ml/L)		
	S	I	R
<i>Staphylococcus spp.</i>	Opomba ¹	-	Opomba ¹
<i>Streptococcus</i> serološke skupine	Opomba ²	-	Opomba ²

A, B, C in G			
viridans streptokoki	≤ 0.5	-	0.5
Vrstno nespecifične mejne vrednosti	≤ 1		> 2

S=občutljivi, I=intermediarno občutljivi, R=odporni

¹ Na občutljivost stafilokokov na cefazolin je sklepati iz občutljivosti na cefoksitin.

² Na občutljivost beta-hemolitičnih streptokokov iz serološke skupine A, B, C in G na betalaktamske antibiotike je sklepati iz občutljivosti na penicilin.

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 nujno potreben, ko je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je korist uporabe učinkovine vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Splošno občutljive vrste
<u>Gram pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo
<i>Haemophilus influenzae</i> betahemolitični streptokoki skupine A, B, C in G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (občutljiv na meticilin)
Naravno odporne vrste
<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Morganaella morgani</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus</i> , odporen na meticilin indol pozitivne <i>Proteus spp</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD)

Ugotovljeno je, da je za cefalosporine najpomembnejši farmakokinetično-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek odmernega intervala, v katerem je koncentracija nevezanega zdravila nad minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIK) ceftazidima za posamezno ciljno vrsto (tj. % T > MIK).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Intramuskularna obika:

Pri ljudeh so serumske ravni cefazolina in trajanje delovanja po i.m. dajanju predstavljene v naslednji preglednici:

Odmerek (g)	Serumske koncentracije (µg/ml)					
	½ h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
0.25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
0.50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1.0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*- povprečje dveh študij

Intravenska oblika:

Dajanje neprekinjene intravenske infuzije cefazolina (pri čemer so sodelovali zdravi prostovoljci) ob odmerkih 3,5 mg/kg v eni uri in 1,5 mg/kg v naslednjih dveh urah je imelo v tretji uri po dajanju za posledico enakomerno koncentracijo v serumu, ki je znašala približno 28 mg/ml.

Povprečne serumske koncentracije po intravenskem dajanju posameznih 1g odmerkov so prikazane v naslednji preglednici:

Serumske koncentracije (µg/ml)					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Cefazolin ima srednji razpolovni čas okrog 1,8 ure, lahko se za 15-30 ur zviša v primeru hude okvare delovanja ledvic in je lahko višji v primerih anurije.

Najvišje plazemske koncentracije so 63,3 mg/l in 188,4 mg/l in so bile dosežene po 1-2 urah po odmerku 1 g v obliki kontinuirane intravenske infuzije. Razpolovni čas znaša 100 minut.

Če ni zapore žolčnih poti, so koncentracije cefazolina v tkivu žolčnika in v žolču visoke, višje kot so serumske koncentracije.

Cefazolin z lahkoto prehaja skozi posteljico. Količine v materinem mleku so nizke.

V fizioloških pogojih je stopnja vezave na beljakovine v serumu 85-90%.

Prehajanje cefazolina v cerebrospinalno tekočino je nizko.

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnavlja.

Izločanje

Cefazolin se večinoma izloča z urinom in v majhnem odstotku z žolčem. Po i.m. dajanju 500 mg znaša odstotek izločanja 6 ur po odmerku približno 56-89%. Po 24 urah se ta odstotek zviša in skoraj ves (80-100 %) cefazolin se izloči.

Po dajanju 500 mg oziroma 1 g cefazolina so najvišje koncentracije cefazolina v urinu znašale 1000 do 4000 mikrogramov/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost cefazolina je nizka.

Ponavljajoči odmerki cefazolina pri psih in podganah v trajanju 1-6 mesecev in po različnih poteh uporabe niso pokazali nobenih značilnih vplivov na hematološke ali biokemične parametre. Po ponavljajočih odmerkih so zaznali renalno toksičnost pri kuncih, ne pa pri psih ali podganah. Cefazolin ni izkazal škodljivih vplivov na zarodek ali plod.

Raziskave mutagenosti ali karcinogenega potenciala cefazolina niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopin, ki vsebujejo cefazolin, ne smemo mešati s krvjo ali hidrolizati drugih beljakovin. Inkompatibilne so z aminoglikozidi, tertaciklini, eritromicinom, askorbinsko kislino, kompleksi vitaminov B, bleomicinijevim sulfatom, gluceptatom kalcijevim glukonatom, kalcijem in cimetidinijevim kloridom. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo:

24 mesecev.

Po rekonstituciji:

Kemijska in fizikalna obstojnost za uporabo pripravljene raztopine je bila dokazana za ne več kot 12 ur pri 25 °C ali za 24 ur pri 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje skladiščenja pred uporabo odgovoren uporabnik in praviloma ne smejo presegati časa, navedenega zgoraj za kemijsko in fizikalno obstojnost.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 g: 10 ml steklena viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

2 g: 20 ml steklena viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

Velikost pakiranja: 1, 5, 10 ali 25 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava raztopin za injiciranje ali infundiranje

Zdravilo **Cefazolin Hospira** je sterilni prašek za injiciranje in ga je treba pred dajanjem bolniku raztopiti. Volumen topila, ki se uporabi za raztapljanje, je odvisen od načina uporabe.

Priporočljiva je uporaba sveže pripravljenih raztopin. Te obdržijo svojo učinkovitost najmanj 12 ur pri 25°C ali 24 ur pri 2 do 8°C, glejte poglavje 6.3.

Ob rekonstituciji v vodi za injekcije daje cefazolin prašek bistro bledo rumeno do rumeno raztopino.

Intramuskularna injekcija

Rekonstituirajte zdravilo **Cefazolin Hospira** 1 g v enem od naslednjih kompatibilnih topil skladno s preglednico za redčenje v nadaljevanju:

- vodo za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida
- 0,5 % raztopino lidokainijevega klorida

Stresajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi.

Preglednica za redčenje za intramuskularno injiciranje

Vsebina na vialo	Količina topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1g	4 ml	250 mg/ml

Intravenska injekcija

Rekonstituirajte zdravilo **Cefazolin Hospira** v enem od naslednjih kompatibilnih topil skladno s preglednico za redčenje v nadaljevanju:

- vodo za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida

Raztopin v 0,5 % raztopini lidokainijevega klorida ne smete uporabiti intravensko.

Preglednica za redčenje za intravensko injiciranje

Vsebina na vialo	Količina topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1g	4 ml	250 mg/ml
2g	8 ml	250 mg/ml

Zdravilo **Cefazolin Hospira** 1 g je treba injicirati počasi v treh do petih minutah. V nobenem primeru raztopine ne smete injicirati v manj kot 3 minutah. Injicirajte neposredno v veno ali v cevko, preko katere bolnik prejema intravensko raztopino.

Zdravilo **Cefazolin Hospira** 2 g je treba injicirati počasi v 30 do 60 minutah.

Intravensko infundiranje v presledkih in trajno intravensko infundiranje

Cefazolin je mogoče dajati neposredno v veno, bodisi v obliki trajne infuzije ali infuzije v presledkih.

Zdravilo **Cefazolin Hospira** se lahko daje v kombinaciji s predhodno predpisanimi intravenskimi zdravili, bodisi v primarni vsebnik ali v sekundarno infuzijsko steklenico.

Zdravilo **Cefazolin Hospira** je treba najprej rekonstituirati z enim izmed topil, ki so navedena med kompatibilnimi topili za pripravo intravenske injekcije.

Nadaljnje redčenje opravite z enim od naslednjih kompatibilnih topil skladno s preglednico za redčenje v nadaljevanju:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida
- raztopino Ringerjevega laktata
- vodo za injekcije

Preglednica za redčenje za intravensko infundiranje v presledkih in trajno intravensko infundiranje

Vsebina na vialo	Rekonstitucija	Redčenje	Približna koncentracija
	Minimalna količina topila, ki ga je treba dodati	Količina topila, ki ga je treba dodati	
1g	4 ml	50ml- 100ml	10 mg/ml – 19 mg/ml
2g	8 ml	50ml- 100ml	19 mg/ml – 34 mg/ml

Dodajte priporočeni volume raztopine za rekonstitucijo in močno stresajte, dokler se vsebina viala popolnoma ne raztopi. Pred uporabo je treba preveriti videz raztopine. Uporabite lahko samo bistre raztopine, ki so praktično brez delcev.

Za pripravo razredčenih raztopin uporabite sveže pripravljeno rekonstituirano raztopino.

Samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

H/14/01918/001 (škatla z 1 vialo z 1 g praška)

H/14/01918/002 (škatla s 5 vialami z 1 g praška)

H/14/01918/003 (škatla z 10 vialami z 1 g praška)

H/14/01918/004 (škatla s 25 vialami z 1 g praška)

H/14/01918/005 (škatla z 1 vialo z 2 g praška)

H/14/01918/006 (škatla s 5 vialami z 2 g praška)

H/14/01918/007 (škatla z 10 vialami z 2 g praška)

H/14/01918/008 (škatla s 25 vialami z 2 g praška)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21.10.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.01.2014