

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefazolin Apta 1 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.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

V eni viali s praškom je 48,3 mg natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bel ali skoraj bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefazolin Apta je namenjeno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo za cefazolin občutljivi mikroorganizmi:

- okužb kože in mehkih tkiv
- okužb kosti in sklepov

Občutljivost povzročiteljskih mikroorganizmov za cefalosporine je treba ugotoviti z ustreznimi kulturami in testiranjem občutljivosti.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo in predpisovanje protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od občutljivosti mikroorganizmov in od resnosti bolezni.

Odrasli

- Pri okužbah, ki jih povzročajo zelo občutljivi grampozitivni mikroorganizmi, je običajni odmerek za odrasle od 1 do 2 g/dan v dveh ali treh enakih odmerkih.
- Pri okužbah, ki jih povzročajo manj občutljivi grampozitivni patogeni ali gramnegativni patogeni, je običajni odmerek od 3 do 4 g/dan v treh ali štirih enakih odmerkih.
Pri zelo hudih okužbah se zdravilo Cefazolin Apta uporablja v odmerkih do 6 g/dan.

Odrasli bolniki z ledvično okvaro lahko potrebujejo manjši odmerek, da ne bi prišlo do kopičenja. Ta manjši odmerek je mogoče določiti na podlagi koncentracije v krvi. Če to ni mogoče, se lahko odmerjanje določi glede na sečninski dušik v krvi (BUN) in/ali očistek kreatinina.

Po uvodnem odmerku 500 mg je mogoče kot vodilo za vzdrževalno odmerjanje uporabiti naslednje smernice.

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Cefazolin Apta pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Delovanje ledvic	Sečninski dušik v krvi (BUN) (mg%)	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek		Serumski razpolovni čas (ure)
			Grampozitivne okužbe	Gramnegativne okužbe	
Blaga okvara	20–34	70–40	250–500 mg na 8 ur	500 mg–1 g na 8 ur	3–5
Zmerna okvara	35–49	40–20	125–250 mg na 12 ur	250–600 mg na 12 ur	6–12
Huda okvara	50–75	20–5	75–150 mg na 24 ur	150–400 mg na 24 ur	15–30

Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Pri okužbah, ki jih povzročajo zelo občutljivi grampozitivni mikroorganizmi, je učinkovit odmerek od 25 do 50 mg/kg telesne mase, razdeljen na 2 do 4 odmerke na dan.

Pri okužbah, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi, je priporočljivi največji odmerek 100 mg/kg telesne mase v 3 ali 4 enakih odmerkih.

Otroci z okvaro ledvic lahko potrebujejo manjši odmerek, da ne bi prišlo do kopičenja. Ta manjši odmerek je mogoče določiti na podlagi koncentracije v krvi. Če to ni mogoče, se lahko odmerjanje določi na podlagi naslednjih smernic, ki temeljijo na očistku kreatinina.

Pri otrocih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 40-20 ml/min) zadošča 25 % normalnega dnevnega odmerka, razdeljeno na odmerke na 12 ur.

Pri otrocih hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 20-5 ml/min) zadošča 10 % normalnega dnevnega odmerka, na vsakih 24 ur.

Te smernice veljajo tudi po začetnem odmerku.

Glejte tudi poglavje 4.4.

Dojenčki

Varnost zdravila Cefazolin Apta pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od enega meseca, ni ugotovljena, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Glejte tudi poglavje 4.4.

Smernice za pediatrično odmerjanje

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 8 ur	Potrebna količina v ml	Odmerek v mg na 6 ur	Potrebna količina 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 8 ur	Potrebna količina v ml	Odmerek v mg na 6 ur	Potrebna količina 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

Starejši bolniki:

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka bolezni. Glede na splošna načela zdravljenja z antibiotiki je treba zdravljenje z zdravilom Cefazolin Apta nadaljevati vsaj še 2 do 3 dni po tem, ko se bolnikova telesna temperatura normalizira, ali dokler ni dokazana odstranitev bakterije iz telesa.

Način uporabe

Zdravilo Cefazolin Apta se lahko daje intramuskularno ali intravensko.

Intramuskularno injiciranje:

Raztopite v vodi za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injekcije ali 0,5 % raztopini lidokaina v skladu s spodnjo preglednico o razredčenju. Dobro pretresite, da se povsem raztopi.

Zdravilo Cefazolin Apta je treba injicirati v eno od velikih mišic.

Preglednica razredčenj

Vsebina viala	Vehikel, ki ga je treba dodati	Povprečna dobljena količina	Povprečna koncentracija
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Intravenska uporaba:

Zdravilo Cefazolin Apta se lahko daje intravensko, bodisi v stalni infuziji bodisi v intermitentni infuziji.

Celotni dnevni odmerek je enak kot za intramuskularno uporabo.

Intermitentno in stalno infundiranje:

Zdravilo Cefazolin Apta je mogoče dati v kombinaciji z že uporabljanimi intravenskimi zdravili, bodisi v primarni steklenici bodisi v sekundarni infuzijski steklenici.

Od 500 mg do 2 g zdravila Cefazolin Apta je mogoče raztopiti v 50 do 100 ml ene od naslednjih intravenskih raztopin:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje,
- 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopini glukoze za infundiranje,
- 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze v Ringerjevem laktatu za infundiranje,
- raztopini Ringerjevega laktata za infundiranje,
- Ringerjevi raztopini za infundiranje.

Neposredno intravensko injiciranje:

Raztopino s 500 mg ali 1 g zdravila Cefazolin Apta dodatno razredčite z vsaj 10 ml vode za injekcije in injicirajte počasi od 3 do 5 minut. Nikdar ne injicirajte v manj kot 3 minutah. Injicirati je mogoče neposredno v veno ali v infuzijsko linijo, po kateri bolnik prejema eno od navedenih intravenskih raztopin.

Opomba: enkratne odmerke, večje od 1 g, je treba dati v teku 30 minut do 1 ure.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge cefalosporine.
- Predhodna huda preobčutljivostna reakcija na penicilin ali druge vrste betalaktamskih antibiotikov.
- Sočasna uporaba antibiotikov iz nekaterih skupin (bakteriostatičnih antibiotikov), npr. tetraciklinov in makrolidov. Takšni antibiotiki lahko nasprotujejo delovanju zdravila Cefazolin Apta, zaradi česar je lahko zdravilo Cefazolin Apta manj učinkovito.
- Za uporabo pri otrocih, mlajših od 1 leta, se cefazolina ne sme raztopiti v raztopini lidokaina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja s cefazolinom je treba preveriti, da bolnik v preteklosti ni imel preobčutljivostnih reakcij na cefalosporine in penicilin. Cefalosporinov se ne sme uporabljati pri bolnikih, za katere je znano, da imajo takojšnjo preobčutljivostno reakcijo na cefalosporine. V primeru kakršnega koli dvoma mora biti med prvim dajanjem zdravila prisoten zdravnik, da lahko ukrepa v primeru pojava anafilaktične reakcije. Med penicilini in cefalosporini obstaja navzkrižna alergija. Če se pojavi alergijska reakcija zaradi zdravila Cefazolin Apta, je treba zdravilo nehati uporabljati, bolnik pa mora biti deležen ustreznega zdravljenja.

Cefazolin sicer redko povzroči motnje delovanja ledvic, vendar je delovanje ledvic vseeno priporočljivo kontrolirati, zlasti pri hudo bolnih bolnikih, ki prejemajo največje odmerke, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga potencialno nefrotoksična zdravila, npr. aminoglikozide ali močne diuretike (npr. furosemid ali etakrinsko kislino).

Pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko koncentracija antibiotikov višja in učinek dolgotrajnejši. Odmerek zdravila Cefazolin Apta je zato treba zmanjšati v skladu s shemo odmerjanja, navedeno v poglavju 4.2, glede na celotni dnevni odmerek. To velja tudi za bolnike, ki imajo majhno diurezo zaradi slabega delovanja ledvic.

Med uporabo antibiotikov se lahko pojavi psevdomembranski kolitis. Na to diagnozo je treba pomisliti pri bolnikih, ki med zdravljenjem s temi zdravili dobijo drisko. V takšnem primeru je treba ustrezno ukrepati. Glejte tudi poglavje 4.8.

Dolgotrajna uporaba cefazolina lahko povzroči rast odpornih mikroorganizmov, zato je bolnika zelo pomembno stalno nadzorovati. V primeru superinfekcije med zdravljenjem je treba ustrezno ukrepati.

Intratekalna uporaba ni priporočljiva. Po intratekalni uporabi cefazolina je bila opisana huda zastrupitev osrednjega živčevja, vključno s konvulzijami.

Varnost zdravila Cefazolin Apta pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od enega meseca, ni ugotovljena, zato ga v tej skupini bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Glejte tudi poglavje 4.2.

V redkih primerih se lahko med zdravljenjem s cefazolinom pojavijo motnje strjevanja krvi. Ogroženi so bolniki z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina K ali dejavniki, ki vplivajo na druge mehanizme strjevanja (parenteralna prehrana, nepopolna prehrana, insuficienca jeter in ledvic, trombocitopenija). Strjevanje krvi je lahko prizadeto pri povezanih motnjah (npr. hemofilija, želodčni ali duodenalni ulkus) in to lahko povzroči krvavitve ali jih poslabša. Zato je treba bolnikom s takšnimi motnjami kontrolirati protrombinski čas. Če je protrombinski čas skrajšan, je indicirano dodajanje vitamina K (10 mg/teden).

Med zdravljenjem s cefalosporini se lahko pojavi pozitiven rezultat Coombsovega testa. To velja tudi za bolnike, ki prejemajo cefazolin.

To zdravilo vsebuje 2,2 mmola (ali 48,3 mg) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nepriporočljive kombinacije:

Antibiotiki

Sočasna uporaba bakteriostatskih antibiotikov lahko antagonizira učinek cefazolina.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida lahko zavre ledvični očistek cefazolina.

Uporabljajte previdno:

Vitamin K1

Nekateri cefalosporini, npr. cefamandol, cefazolin in cefotetan, lahko zavrejo jetrno presnovo vitamina K1 in lahko povzročijo hipotrombinemijo, zlasti v primeru pomanjkanja vitamina K1. Zaradi tega učinka je lahko potrebno povečanje odmerkov vitamina K1.

Antikoagulanti

Cefalosporini lahko v zelo redkih primerih povzročijo motnje strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4). Med sočasno uporabo s peroralnimi antikoagulanti ali heparinom v velikih odmerkih je treba kontrolirati parametre strjevanja krvi.

Nefrotoksične snovi

Tveganje za nefrotoksične simptome se lahko poveča s hkratno uporabo nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov (npr. gentamicina), polimiksinov, etakrinske kisline ter furosevida in močnih diuretikov.

Med sočasno uporabo je treba kontrolirati delovanje ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obsežne izkušnje z uporabo cefalosporinov prve generacije med nosečnostjo niso pokazale škodljivih učinkov na nosečnost ali zdravje ploda oz. novorojenčka. Za oceno morebitnih škodljivih učinkov uporabe cefazolina med nosečnostjo ni dovolj informacij. Cefazolin prehaja skozi posteljico. Eksperimentalne raziskave na živalih niso pokazale teratogenosti ali drugih toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep zdravila Cefazolin Apta ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Cefazolin se v materino mleko izloča v zelo majhni količini. Vendar v odmerkih, normalnih za mater, ni pričakovati vplivov na novorojenčka. Zdravilo Cefazolin Apta se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnega profila in profila neželenih učinkov ni verjetno, da bi cefazolin vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med uporabo zdravila Cefazolin Apta se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnost posameznega neželenega učinka je navedena v spodnji preglednici; uporabljena je naslednja razvrstitev:

<i>Zelo pogosti</i>	($\geq 1/10$)
<i>Pogosti</i>	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
<i>Občasni</i>	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
<i>Redki</i>	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
<i>Zelo redki</i>	($< 1/10.000$)
<i>Neznana</i>	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Redki	levkocitoza, granulocitoza, monocitoza, limfocitopenija, bazofilija, eozinofilija, granulocitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija. Ti učinki so reverzibilni.
	Zelo redki	motnje strjevanja krvi – posledica so krvavitve. Bolniki, ki jih ogrožajo ti učinki, so bolniki s pomanjkanjem vitamina K ali drugimi dejavniki, ki lahko povzročijo motnje strjevanja krvi (parenteralna prehrana, nepopolna prehrana, nenormalno delovanje jeter in ledvic, trombocitopenija), in bolniki s stanji, ki lahko povzročijo ali poslabšajo krvavitve (npr. hemofilija, želodčni ulkus in duodenalni ulkus).
Preobčutljivost		
	Občasni	izpuščaj, eritem, <i>erythema exsudativum multiforme</i> , urtikarija, reverzibilna lokalna permeabilnost žil, sluznic ali sklepov (angionevrotični edem), z zdravilom povzročeno zvišanje telesne temperature, intersticijska pljučnica ali pnevmonitis
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
	Zelo redki	<i>pruritus ani</i> , srbenje spolovil, edem obraza, oteklost jezika, oteklost grla z zožitvijo dihalnih poti, povečana srčna frekvenca, kratka sapa, znižan krvni tlak, anafilaktični šok
Infekcijske in parazitske bolezni		
	Občasni	kandidoza v ustih (med dolgotrajno uporabo)
	Redki	moniliaza spolovil, vaginitis, genitalna kandidoza
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
	Redki	prehodno zvišanje serumske ravni AST, ALT, gama-GT, bilirubina in/ali LDH ter alkalne fosfataze. prehodni hepatitis, prehodni holestatski ikterus
Bolezni živčevja		

	Občasni	konvulzije (pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, zdravljenih z neustrezno velikimi odmerki).
	Redki	omotica, splošno slabo počutje, utrujenost
Bolezni prebavil		
	Redki	driska, navzea, neješčnost, bruhanje (ti simptomi pogosto izginejo med zdravljenjem ali po njem)
Bolezni sečil		
	Redki	prehodno zvišanje sečninskega dušika v krvi (BUN), proteinurija, intersticijski nefritis, neopredeljene nefropatije, nefrotoksičnost, po navadi pri bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	Pogosti	bolečina na mestu intramuskularnega injiciranja, včasih z induracijo
	Občasni	v primeru intravenske uporabe se lahko pojavi tromboflebitis
Drugi neželeni učinki		
	Redki	bolečine v prsih, plevralni izliv, dispneja ali dihalna stiska, kašelj, rinitis, zvišanje ali znižanje koncentracije glukoze v krvi

V primeru hude ali trdovratne driske, ki se pojavi med zdravljenjem s cefazolinom ali po takšnem zdravljenju, se je treba posvetovati z zdravnikom; driska je lahko simptom hude bolezni (pseudomembranskega kolitisa), ki zahteva takojšnje zdravljenje. Bolniki ne smejo uporabljati samozdravljenja z zdravili, ki zavirajo peristaltiko. Dolgotrajna uporaba cefalosporinov lahko povzroči razrast odpornih mikroorganizmov, zlasti vrst *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococci* in *Candida*.

Preiskave

- Prehodno zvišanje AST, ALT, sečnine v krvi in alkalne fosfataze, brez kliničnih znakov okvare jeter ali ledvic.

Podatki pri živalih kažejo, da je cefazolin lahko nefrotoksičen. Pri človeku to sicer ni bilo potrjeno, vendar je to možnost treba upoštevati, zlasti pri bolnikih, ki dolgo časa dobivajo velike odmerke. V redkih primerih so bili opisani intersticijski nefritis in neopredeljene nefropatije. Bolniki, pri katerih so se pojavile, so bili resno bolni in so prejeli številna različna zdravila. Vloga zdravila Cefazolin Apta pri nastanku intersticijskega nefritisa in drugih nefropatij še ni bila potrjena.

V redkih primerih so med uporabo nekaterih cefalosporinov zabeležili znižanje hemoglobina in/ali hematokrita, anemijo, agranulocitozo, aplastično anemijo, pancitopenijo, hemolitično anemijo.

Med zdravljenjem z nekaterimi cefalosporini so bile opisane nočne more, vrtoglavica, hiperaktivnost, živčnost ali anksioznost, nespečnost, zaspanost, šibkost, valovi vročine, okvarjen barvni vid, zmedenost, epileptogena aktivnost.

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

Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko bolečine, vnetje in flebitis na mestu injiciranja. Parenteralna uporaba nenavadno velikih odmerkov cefalosporinov lahko povzroči omotico, parestezije in glavobol. Po prevelikem odmerjanju nekaterih cefalosporinov se lahko pojavijo konvulzije, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, pri katerih se lahko pojavi kopičenje. Po prevelikem odmerjanju se lahko zviša koncentracija kreatinina, sečninskega dušika v krvi, jetrnih encimov in bilirubina; pojavijo se lahko tudi pozitiven Coombsov test, trombocitoza, trombocitopenija, eozinofilija, levkopenija in podaljšanje protrombinskega časa.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Če se pojavijo konvulzije, je treba nemudoma prenehati dajanje zdravila Cefazolin Apta. Uporabiti je treba antikonvulzivna zdravila in zagotoviti podporo ventilaciji in perfuziji. Natančno je treba nadzorovati vitalne funkcije. V primeru hudega prevelikega odmerjanja prideta v poštev kombinirani hemodializa in hemoperfuzija, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, če se bolnik ne odzove na bolj konzervativno zdravljenje. Vendar pa podatkov, ki bi podpirali takšno zdravljenje, ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, cefalosporini prve generacije, oznaka ATC: J01DB 04

Mehanizem delovanja

Vsi cefalosporini (betalaktamski antibiotiki) zavrejo nastajanje bakterijske celične stene in so selektivni zaviralci sinteze peptidoglikanov. Prvi korak v mehanizmu delovanja je vezava zdravila na celične receptorje (penicilin vežoče beljakovine). Ta vezava zavre transpeptidazno reakcijo in to blokira sintezo peptidoglikana. Posledica tega dogajanja je liza bakterij.

Mehanizmi odpornosti

Betalaktamski antibiotiki vsebujejo tako imenovan betalaktamski obroč, ki je nujen za njihovo protimikrobno delovanje. Z razklenitvijo tega obroča izgubijo svoje antibiotično delovanje. Različne bakterije imajo encime (betalaktamaze), ki lahko razklenejo ta obroč; tako postanejo bakterije odporne proti tem vrstam antibiotikov.

Tako kot pri vseh cefalosporinih in drugih betalaktamskih antibiotikih se pridobljeni mehanizmi odpornosti med skupinami bakterij razlikujejo in vključujejo: spremembe mesta vezave (penicilin vežoče beljakovine, PBP), encimsko razgradnjo mesta vezave z betalaktamazami in spremenjen dostop do mesta vezave. Med cefalosporini in penicilini obstaja navzkrižna odpornost. Gramnegativne mikroorganizme, ki imajo inducibilne kromosomsko vezane betalaktamaze – npr. *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* in *Providentia spp.* – je treba obravnavati kot odporne proti cefazolinu kljub občutljivosti *in vitro*.

Mejne vrednosti:

Po EUCAST sta za cefazolin določeni naslednji mejni vrednosti:

Nepovezani z vrsto: občutljivi (S) $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, rezistentni (R) $> 2 \mu\text{g/ml}$.

Prevalenca odpornosti za izbrane mikroorganizme se lahko razlikuje geografsko in v času, zato imajo prednost lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. V primeru potrebe je treba poiskati nasvet strokovnjaka, zlasti če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporaba tega zdravila dvomljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Občutljivost stafilokokov je izpeljana iz občutljivosti za meticilin.

OBČUTLJIVE VRSTE
Grampozitivne
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (občutljiv za meticilin)
VRSTE, PRI KATERIH JE LAHKO PROBLEM PRIDOBljena ODPORNOST
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁺
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
β-hemolitični streptokoki skupin A, B, C in G
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
ODPORNi ORGANIZMI
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i> (<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>
<i>Staphylococcus</i> , proti meticilinu odporni
Indol-pozitivni sevi <i>Proteus</i>
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> (<i>Proteus mirabilis</i>)

Nekatere kolonije navedenih vrst so lahko na zdravilo občutljive bolj ali manj, kot je navedeno za večino teh kolonij. Zato je priporočljivo opraviti test občutljivosti.

Za cefazolin so primarno občutljivi stafilokoki, ki niso odporni proti meticilinu/oksacilunu. Občutljivi so tudi beta-hemolitični streptokoki, enterokoki so odporni.

Med po Gramu negativnimi bacili je lahko občutljiva *Escherichia coli*, med enterobakterijami je lahko občutljiv tudi *Proteus mirabilis*. Druge enterobakterije so večinoma odporne, prav tako po Gramu negativni nefermentativni bacili. Občutljive so lahko še šigele in salmonele. Občutljive so lahko tudi nejserije. Učinkovitost proti *Haemophilus influenzae* je slaba. Cefazolin lahko deluje na nekatere po Gramu pozitivne anaerobne bakterije.

V tabeli je prikazana občutljivost pogostih bakterij, proti katerim je cefazolin lahko učinkovit, v Sloveniji in/ali v Evropi. Podatki za posamezne evropske države so navedeni v primerih, ko podatki za vso Evropo ali za Slovenijo niso dostopni, verjetno pa je, da je občutljivost v Sloveniji podobna navedeni.

Bakterija	kužnina	Geografsko področje /leto	Delež občutljivih sevov (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> , občutljiv za meticilin ¹	sterilne kužnine	Slovenija/2010	88
Koagulazno negativni	vse kužnine	Švica/2007	41

stafilokoki, občutljivost za meticilin ¹			
<i>Escherichia coli</i>	seč ²	Slovenija/2009	59 (+22 intermediorno občutljivih)

¹občutljivost za meticilin je merilo za občutljivost za cefazolin

²testirana je občutljivost za cefalotin kot predstavnika 1. generacije cefalosporinov

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 (pri zdravih odraslih) cefazolina 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 28 µg/ml. Naslednja preglednica prikazuje povprečno koncentracijo cefazolina v serumu po intravenskem injiciranju enega odmerka 1 g.

Koncentracija v serumu po 1 g intravensko (µg/ml)

5 min	15 min	30 min	1 ura	2 uri	4 ure
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnovi.

Izločanje

Serumski razpolovni čas je približno 1 uro in 35 minut. Cefazolin se izloča v urinu v biološko aktivni obliki. Po intramuskularnem odmerku 500 mg se 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 je lahko v urinu dosežena koncentracija od 500 do 4.000 µg/ml. Cefazolin se iz seruma odstrani predvsem z glomerularno filtracijo: ledvični očistek je 65 ml/min/1,73 m².

Porazdelitev

Cefazolin je od 70 do 86 % vezan na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je približno 11 l/1,73 m². Če je cefazolin uporabljen pri bolnikih, ki nimajo obstrukcije žolčnih vodov, je koncentracija v žolču 90 do 120 minut po uporabi praviloma višja kot v serumu. V primeru obstrukcije pa je koncentracija antibiotika v žolču veliko nižja kot v serumu. Pri bolnikih, ki nimajo vnetih mening, je koncentracija cefazolina v cerebrospinalni tekočini po uporabi terapevtskih odmerkov od 0 do 0,4 µg/ml. Cefazolin zlahka prehaja skozi vneto sinovijsko membrano in dosežena koncentracija antibiotika v sklepu je podobna koncentraciji v serumu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost cefazolina je majhna. Nefrotoksičnost so po večkratni uporabi opazili pri kuncih, ne pa pri podganah in psih.

Cefazolin pri podganah, miših in kuncih ni bil teratogen in ni imel drugih učinkov na reprodukcijo. Študij o mutagenosti in kancerogenosti cefazolina ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Za priporočene vehikle glejte poglavje 4.2.

Zdravila Cefazolin Apta se ne sme mešati z drugimi raztopinami za injiciranje/infundiranje kot tistimi, ki so naštetje v poglavju 4.2.

Cefazolin ni kompatibilen z amikacinijevim disulfatom, natrijevim amobarbitalatom, askorbinsko kislino, bleomicinijevim sulfatom, kalcijevim glucoheptonatom, cimetidinom, natrijevim kolistin metan-sulfatom, eritromicinom, oksitetraciklinom, natrijevim pentobarbitalatom, tetraciklinom.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji zdravila je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2-8°C. Iz 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.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja pripravljenega (rekonstituiranega) zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene vialc (hidrolitični tip III). Vialc so zaprte z gumijastim (klorobutilnim ali bromobutilnim) zamaškom. Pokrite so z aluminijastim pokrovčkom.

Velikosti pakiranj:
škafila z 10 vialami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava:

Intramuskularno injiciranje:

Raztopite v vodi za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injekcije ali 0,5 % raztopini lidokaina v skladu s spodnjo preglednico o razredčenju. Dobro pretresite, da se povsem raztopi.

Zdravilo Cefazolin Apta je treba injicirati v eno od velikih mišic.

Preglednica razredčenj

Vsebina vialc	Potrebna količina dodanega vehikla	Povprečna dobljena količina	Povprečna koncentracija
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Intravenska uporaba:

Zdravilo Cefazolin Apta se lahko daje intravensko, bodisi v stalni bodisi v intermitentni infuziji. Celotni dnevni odmerek je enak kot za intramuskularno uporabo.

Intermitentno in stalno infundiranje:

Zdravilo Cefazolin Apta je mogoče dati v kombinaciji z že uporabljanimi intravenskimi zdravili, bodisi v primarni steklenici bodisi v sekundarni infuzijski steklenici.

Od 500 mg do 2 g zdravila Cefazolin Apta je mogoče raztopiti v 50 do 100 ml ene od naslednjih intravenskih raztopin:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje,
- 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopini glukoze za infundiranje,
- 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze v Ringerjevem laktatu za infundiranje,
- raztopini Ringerjevega laktata za infundiranje,
- Ringerjevi raztopini za infundiranje.

Neposredno intravensko injiciranje:

500 mg ali 1 g raztopine zdravila Cefazolin Apta je treba dodatno razredčiti z vsaj 10 ml vode za injekcije. Injicirajte počasi od 3 do 5 minut. Raztopine nikdar ne injicirajte v manj kot 3 minutah. Injicirati je mogoče neposredno v veno ali v infuzijsko linijo, po kateri bolnik prejema eno od omenjenih intravenskih raztopin.

Opomba: enkratne odmerke, večje od 1 g, je treba dati v teku 30 minut do 1 ure.

Odlaganje:

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00351/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.08.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.11.2016