

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Altazolin 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

1 viala vsebuje 48,3 mg (ali 2,2 mmol) natrija.

Pomožne snovi: jih ni.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel do skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Indikacije izvirajo iz protibakterijske aktivnosti in farmakokinetičnih lastnosti cefazolina, upoštevajoč tako klinične raziskave, ki so bile opravljene s cefazolinom, kot tudi širino izbire protibakterijskih zdravil, ki so trenutno na voljo za uporabo.

- Omejene so na okužbe, ki jih povzročajo potrjeno občutljivi mikroorganizmi, še posebej pri naslednjih stanjih:
 - okužbah dihalnih poti
 - okužbah ušes, nosa, grla in okužbah zaradi posegov na zobovju
 - septikemiji
 - endokarditisu
 - okužbah sečil
 - okužbah splovil
 - okužbah kože
 - serozitisu
 - okužbah kosti in sklepov

Zaradi slabega prehajanja cefazolina v cerebrospinalno tekočino, ta protibakterijska učinkovina ni indicirana za zdravljenje meningitisa, niti v primerih meningitisa, ki ga povzročijo v celoti za cefazolin občutljivi mikroorganizmi.

- Uporaba za preprečevanje okužb po kirurških posegih v:
 - nevrokirurgiji
 - srčni kirurgiji
 - kirurgiji odprtega prsnega koša, ki ne vključuje srca
 - žilni kirurgiji
 - kirurgiji želodca in črevesja
 - kirurgiji žolčnika
 - primeru carskega reza
 - abdominalni in vaginalni histerektomiji

- kirurgiji glave in vratu z odprtjem ustne votline in žrela
- protetični kirurgiji v ortopediji

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: 0,50 g - 1 g vsakih 8 - 12 ur.

Odmerjanje je mogoče povečati glede na resnost okužbe.

Otroci in dojenčki (starejši od enega meseca): 25 - 50 mg/kg v 24 urah.

Odmerjanje je mogoče povečati glede na resnost okužbe.

Varnost uporabe pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 meseca, ni bila dokazana, uporaba cefazolina pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerjanje prilagoditi glede na očistek kreatinina ali vrednost kreatinina v serumu (glejte razpredelnico spodaj).

ODMERJANJE PRI BOLNIKI Z ZMANJŠANIM DELOVANJEM LEDVIC

Težke ali zelo težke okužbe:

Očistek kreatinina	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
50 - 20 ml/min	500 mg	250 mg/dan vsakih 6 ur ali 500 mg vsakih 12 ur
20 - 10 ml/min	500 mg	250 mg vsakih 12 ur ali 500 mg vsakih 24 ur
10 - 5 ml/min	500 mg	250 mg vsakih 24 - 36 ur ali 500 mg vsakih 48 - 72 ur
< 5 ml/min pri bolnikih na hemodializi	500 mg i.v. dajanje	500 mg vsakih 72 ur

Neizrazite ali blage okužbe:

Očistek kreatinina	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
50 - 20 ml/min	500 mg	125 - 250 mg vsakih 12 ur
20 - 10 ml/min	500 mg	125 - 250 mg vsakih 24 ur
10 - 5 ml/min	500 mg	75 - 125 mg vsakih 24 ur
< 5 ml/min pri bolnikih na hemodializi	500 mg i.v. dajanje	50 - 75 mg vsakih 72 ur

Profilaksa v perioperativnem obdobju: profilaktično zdravljenje z antibiotikom mora biti kratkotrajno, večinoma omejeno na perioperativno obdobje, včasih lahko traja 24 ur, ne sme pa biti daljše od 48 ur.

- 2 g i.v. med uvodom v anestezijo,
- med kirurškim posegom je treba nato vsake 4 ure ponovno injicirati 1 g cefazolina.

Po perioperativnem obdobju je treba vsakih 8 ur ponoviti injiciranje 1 g cefazolina.

Pri kirurških posegih na srcu, pri katerih se uporablja zunajtelesni krvni obtok (ZTO), je treba dati dodatno injekcijo 1 g cefazolina po priključitvi na zunajtelesni krvni obtok.

Med kirurškim posegom, pri katerem se opravi carski rez, je treba injekcijo dati po prekinitvi popkavnice.

Način uporabe

Cefazolin se lahko daje z globokim intramuskularnim injiciranjem, z intravenskim injiciranjem ali z intravenskim infundiranjem v presledkih.

Za navodila glede raztapljanja in razredčitve zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli antibiotik iz skupine cefalosporinov.

V primeru intramuskularne uporabe raztopina lahko vsebuje lidokain:

- alergija na lidokain ali druge lokalne anestetike amidne vrste,
- porfirija,
- atrioventrikularni blok v anamnezi,
- kardiogeni šok,
- otroci, mlajši od 30 mesecev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Če pride do pojava alergijske reakcije, je treba z dajanjem zdravila prenehati.

Preden se predpiše antibiotik, ki spada v skupino cefalosporinov, je treba opraviti pogovor z bolnikom.

V 5 % do 10 % primerov obstajajo dokazi o delni navzkrižni alergenosti med penicilinskimi in cefalosporinskimi antibiotiki.

Cefalosporinske antibiotike je treba previdno uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za peniciline, bodisi s preobčutljivostjo za penicilamin; previdnost je potrebna že ob prvi uporabi zdravila.

Cefalosporinskih antibiotikov se ne sme predpisovati bolnikom z alergijskimi reakcijami na cefalosporine v anamnezi. Če glede tega obstaja kakršenkoli dvom, mora biti med prvim dajanjem zdravila prisoten zdravnik, da bi lahko ukrepal ob morebitni anafilaktični reakciji.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksiji) kot o vrsti alergijskih reakcij tipa II, ki so lahko resne in včasih usodne.

Skoraj vsi antibiotiki so povezani s psevdomembranskim kolitisom. Zato je pomembno, da se to diagnozo upošteva pri bolnikih, ki tožijo zaradi driske po dajanju protibakterijskih zdravil. Drisko je treba zdraviti z ustreznim zdravilom proti driski, pri hudih primerih pa je potrebno specifično zdravljenje.

Če se v primeru intramuskularne uporabe kot topilo uporabi lidokain, se raztopine ne sme injicirati intravensko.

Športnike je treba opozoriti, da to zdravilo vsebuje lidokain, ki ima lahko za posledico pozitiven rezultat ob preverjanju prisotnosti nedovoljenih poživil.

Previdnostni ukrepi

Cefazolin je, tako kot druge cefalosporine, treba previdno predpisovati osebam, ki so v preteklosti imele obolenje prebavil, še zlasti kolitis.

V primeru, da se cefazolin uporablja sočasno z nefrotoksičnimi antibiotiki (še posebno aminoglikozidi) ali diuretiki zanke (furosemid ali etakrinska kislina), je med zdravljenjem treba skrbno spremljati delovanje ledvic.

Pri bolnikih, pri katerih je prisotno tveganje, je treba spremljati protrombinski čas (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerjanje prilagoditi glede na očistek kreatinina in vrednost kreatinina v serumu.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne težave povezane z nesorazmerjem v mednarodno umerjenem razmerju (INR):

V številnih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, poročali o okrepljenem delovanju peroralnih antikoagulantov. Zdi se, da so dejavniki tveganja izrazita okužba ali prisotnost vnetja, bolnikova starost in splošno zdravstveno stanje. V takšnih okoliščinah je pri spremenjenem ravnotežju kar zadeva vrednosti INR težko razlikovati med vlogo, ki jo ima pri tem infektivno obolenje oziroma njegovo zdravljenje. Vendar pa so pri tem določene skupine antibiotikov vpletene pogosteje: še posebej velja to za fluorokinolone, makrolide, cikline, kotrimoksazol in določene cefalosporine.

Laboratorijske preiskave:

Opazili so pozitiven Coombsov test med zdravljenjem s cefalosporini. Do tega bi lahko prišlo tudi pri bolnikih, ki prejemajo cefazolin.

Pri preverjanju prisotnosti glukoze v seču s pomočjo reducentov lahko pride do lažno pozitivne reakcije; do tega ne pride, kadar se uporabljajo metode, ki so specifične za glukoza-oksido.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave pri živalih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov. V odsotnosti teratogenih učinkov pri živalih ni za pričakovati pojava malformacij pri ljudeh. Do sedaj so ugotovili, da so zdravila, ki so odgovorna za pojav malformacij pri ljudeh, v ustrezno izpeljanih raziskavah pri dveh živalskih vrstah delovala teratogeno.

V klinični praksi analiza večjega števila cefazolinu izpostavljenih nosečnic do sedaj ni odkrila nobenih očitnih, posebnih malformacij ali toksičnega učinka cefazolina na plod.

Seveda pa bi samo epidemiološke raziskave omogočile potrditev odsotnosti vsakršnega tveganja. Zato se uporabo cefazolina v obdobju nosečnosti lahko predpiše le, če je to nujno.

Dojenje

Majhne količine cefazolina se izločajo v materino mleko (< 5 %), zaužite količine pa so mnogo manjše od odmerkov, ki se uporabljajo pri zdravljenju.

Potemtakem je v primeru zdravljenja s tem zdravilom dojenje mogoče.

Vendar pa je treba z dojenjem (ali z dajanjem zdravila) prenehati, če pri dojenčku pride do pojava driske, kandidiaze ali izpuščajev na koži.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije kot npr.: kožni izpuščaj, povečana telesna temperatura.

Bolezni prebavil

Driska, navzeja, anoreksija, bruhanje, kandidiaza (glivična okužba) v ustni votlini.

Poročali so o redkih primerih psevdomembranskega kolitisa.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Eozinofilija, levkopenija, reverzibilna trombocitopenija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Nepomembno povečane vrednosti AST, ALT in alkalne fosfataze (ki običajno minejo).

Bolezni sečil

Nefrotoksičnost: poročali so o spremembah v ledvični funkciji pri uporabi antibiotikov iz iste skupine, posebej pri zdravljenju z aminoglikozidi in močnimi diuretiki.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Bolečina na mestu intramuskularnega injiciranja z možno induracijo. Flebitis po intravenskem injiciranju.

4.9 Preveliko odmerjanje

Posledice prevelikega odmerjanja cefazolina so lahko naslednje: bolečina, vnetje in flebitis na mestu injiciranja. Pri velikih odmerkih so poročali o vrtoglavici, paresteziji in glavobolu. Lahko pride do pojava presnovne encefalopatije (motnje zavesti, motnje gibanja, krči), še zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju cefazolina je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila in, če je potrebno, predpisati antikonvulzivno zdravljenje.

V hudih primerih prevelikega odmerjanja in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic bi lahko prišla v poštev hemoperfuzija, kombinirana s hemodializo, kot tudi možnost konservativnega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini prve generacije, oznaka ATC: J01DB04

Klinične mejne vrednosti MIK (EUCAST) (01.01.2012, verzija 2.0):

Povzročitelj	Občutljivost	Odpornost
<i>Staphylococcus</i> spp.	--*	--*
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	--**	--**
Streptokoki iz skupine vitridans [§]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Vrstno nespecifične mejne vrednosti	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

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

** Na občutljivost beta-hemolitičnih streptokokov iz skupine A, B, C in G na β-laktamske antibiotike je sklepati iz občutljivosti na penicilin.

§ V primeru endokarditisa je treba upoštevati nacionalna ali mednarodna priporočila za mejne vrednosti za streptokoke iz skupine viridans.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno.

Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeno lokalne informacije o odpornosti. 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

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)[◦]

Staphylococcus saprophyticus[◦]

Streptococcus agalactiae[◦]

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes[◦]

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko vprašljiva

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

*Staphylococcus aureus*³

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Staphylococcus pneumoniae (srednje občutljiv na penicilin)

Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae^{\$}

Klebsiella oxytoca[∞]

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Naravno odporne vrste

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (odporen na meticilin)

Staphylococcus pneumoniae (odporen na penicilin)

Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Drug mikroorganizmi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

◦ Na občutljivost se predpostavlja iz primarne literature, standardnega dela in iz priporočil za zdravljenje.

\$ Naravna odpornost večine izolatov je bila v srednjem območju.

+ V vsaj eni regiji je stopnja odpornosti > 50 %.

∞ Aktualni podatki niso na voljo; v študijah (starejših od 5 let) je bil delež odpornih sevov > 50 %.

⊖ Glede na poročila iz ambulant je stopnja odpornosti < 10 %.

Proti penicilinu odporna bakterija *Streptococcus pneumoniae* je variabilno navzkrižno odporna na cefalosporine, kot je cefazolin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Cefazolin se lahko daje intravensko.

Porazdelitev

Dajanje neprekinjene intravenske infuzije (pri čemer so sodelovali zdravi prostovoljci) ob odmerkih 3,5 mg/kg v eni 1 uri (to je približno 250 mg) in 1,5 mg/kg v naslednjih 2 urah (to je približno 100 mg) cefazolina je imelo v tretji uri po dajanju za posledico enakomerno koncentracijo v serumu, ki je znašala približno 28 µg/mL.

Koncentracije v serumu (µg/mL) po injiciranju 500 mg - 1 g odmerka intramuskularno						
Čas	30 min.	1 ura	2 uri	4 ure	6 ur	8 ur
500 mg (i.m.)	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1 g (i.m.)	60,1	63,8	63,8	29,3	13,2	7,1
Koncentracije v serumu (µg/mL) po injiciranju 1 g odmerka intravensko						
Čas	5 min	15 min	30 min	1 ura	2 uri	4 ure
1 g (i.v.)	188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Razpolovni čas odstranjevanja cefazolina iz seruma pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic znaša približno 100 minut.

Terapevtske vrednosti se dosežejo v plevralni in sinovialni tekočini kot tudi v tekočini trebušne votline.

Kadar se cefazolin daje bolnikom z normalno prehodnimi žolčnimi vodi, pride v tkivu žolčnika in v žolču do visokih koncentracij, ki so precej večje od ravni v serumu. V prisotnosti obstrukcije pa je koncentracija antibiotika v žolču znatno manjša kot v serumu.

Cefazolin brez težav prehaja preko placente v kri popkovnice in amnijsko tekočino. V mleku doječih mater je prisoten v zelo majhnih koncentracijah.

Cefazolin je v fizioloških razmerah v 85 % - 90 % vezan na beljakovine v plazmi.

Do porazdelitve cefazolina v cerebrospinalno tekočino prihaja v majhnem obsegu.

Presnova

Pri cefazolinu ne prihaja do biološke pretvorbe.

Izločanje

Cefazolin se izloča nespremenjen predvsem z urinom, v veliko manjšem obsegu pa z žolčem.

Po intramuskularnem dajanju 500 mg cefazolina je bilo mogoče po 6 urah v urinu ugotoviti 56 % - 89 % danega odmerka, ta količina pa se je v 24 urah povečala na 80 %, doseže pa lahko celo 100 %.

Po intramuskularnem dajanju 500 mg oziroma 1 g cefazolina so v vzorcu urina izmerjene vrednosti v času od 0 do 6 ur znašale 1000/2000 µg/mL oziroma 2000/4000 µg/mL.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave o vplivih na razmnoževanje pri podganah, ki so prejemale cefazolin v odmerkih 500 mg ali 1 g na kilogram, niso dokazale vpliva cefazolina na zmanjšanje plodnosti ali škodljivega delovanja na plod.

Raziskave mutagenosti in dolgoročne raziskave karcinogenega potenciala cefazolina pri živalih niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Ker raziskave kompatibilnosti niso bile opravljene, se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Pred pripravo/razredčitvijo: 2 leti.

Po pripravi/razredčitvi: fizikalna in kemijska obstojnost za uporabo pripravljene raztopine je bila dokazana za obdobje 24 ur.

Vendar pa je, gledano z mikrobiološkega stališča, zdravilo treba uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere po razredčenju in pred uporabo odgovoren uporabnik.

Raztopina, pripravljena za intramuskularno uporabo, ki je raztopljena v 0,5 % (5 mg/ml) raztopini lidokaina ali v vodi za injekcije in ima koncentracijo okrog 330 mg/ml, je pri temperaturi do 25 °C uporabna 24 ur.

Pripravljena in razredčena raztopina za intravensko uporabo, ki ima koncentracijo med 18,8 mg/ml in 125 mg/ml in je raztopljena v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopini Na Cl za injiciranje ali infundiranje, je pri temperaturi do 25 °C uporabna 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred pripravo/razredčitvijo:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi/razredčitvi:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatlah z vialami iz stekla tipa III z gumijastim zamaškom iz klorobutila in aluminijasto zaporko s »flip-off« sistemom.

Pakiranje: 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intramuskularna uporaba: prašek je treba raztopiti v 3 ml v vode za injekcije ali 0,5 % (5 mg/ml) raztopini lidokaina. Raztopino je treba močno stresati, dokler se vsa snov ne raztopi in jo nato injicirati globoko v mišico.

Raztopine z lidokainom se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 30 mesecev.

Intravenska uporaba: cefazolin je mogoče injicirati v obliki neposredne injekcije ali v obliki trajne infuzije ali infuzije v presledkih.

Pripravljeno raztopino se pripravi tako, da se prašek raztopi v 2 ml do 3 ml topila. Pred uporabo je treba pripravljeno raztopino še ustrezno razredčiti:

- *Intravensko infundiranje v presledkih:*

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo še razredčiti s 50 ml do 100 ml vode za injekcije ali z eno izmed naslednjih raztopin:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida;

- 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze;

- *Neposredno intravensko injiciranje:*

Pripravljeno raztopino cefazolina je treba še razredčiti s 5 ml do 10 ml vode za injekcije; tako pripravljeno raztopino je treba injicirati počasi v obdobju 3 do 5 minut, neposredno v veno ali preko infuzijske linije.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

H/12/00151/001

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 31.05.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.09.2015