

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Cefamezin 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefazolina v obliki 1048 mg natrijevega cefazolinata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 48 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je kristaliničen, rumenkasto-bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje okužb, ki jih povzročajo zanj občutljivi mikroorganizmi, in sicer okužbe sečil, dihal, rotil, kože in mehkih tkiv, sepse, osteomielitisa in endokarditisa.
- Uporabljamo ga za perioperativno profilakso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajni dnevni odmerek za blage okužbe je 1500 mg do 2000 mg, razdelimo ga na tri enake odmerke. Pri hujših okužbah damo 3000 mg do 4000 mg na dan v treh ali štirih enakih odmerkih. Za preprečevanje pooperativnih okužb priporočamo 1000 mg intravensko ali intramuskularno pol ure do eno uro pred posegom, nato pa 500 mg do 1000 mg vsakih 6 do 8 ur, če je potreben več kot en odmerek. Pri posegih, kjer okužba pomeni posebno tveganje, naj bo zdravljenje dolgotrajnejše. Pri daljših posegih (2 uri in dlje) damo med posegom 500 mg do 1000 mg intravensko ali intramuskularno.

Pediatrična populacija (otroci do 17 let)

Dnevni odmerek za blage do srednje okužbe je 25 mg do 50 mg na kg telesne mase v treh ali štirih enakih delih, počasi intramuskularno ali intravensko. Pri hudih okužbah je dnevni odmerek 100 mg na kg telesne mase, ki je tudi največji priporočeni dnevni odmerek.

Za preprečevanje postoperativnih okužb dajemo 20 do 30 mg na kg telesne mase v intramuskularni ali intravenski injekciji pol ure do največ ene ure pred posegom.

O uporabi cefazolina pri nedonošenčkih in novorojenčkih do enega meseca starosti še ni dovolj kliničnih izkušenj (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Starejši

Pri starejših ni potrebno prilagajati odmerka.

Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju ledvic

Odrasli

Začetni odmerek je 500 mg zdravila Cefamezin. Pri blagi okvari, če je kreatininski očistek med 0,58 ml/s do 0,9 ml/s (35 do 54 ml/min), dobi bolnik običajni odmerek vsakih 8 ur.

Pri hujši okvari, če je kreatininski očistek med 0,18 ml/s do 0,58 ml/s (11 do 35 ml/min), dobi bolnik polovico običajnega odmerka vsakih 12 ur.

Pri zelo hudi okvari, če je kreatininski očistek manj kot 0,18 ml/s (manj kot 11 ml/min), dobi bolnik polovico običajnega odmerka vsakih 18 do 24 ur.

Pediatrična populacija

Pri otrocih z zmanjšanim delovanjem ledvic s kreatininskim očistkom 0,66 do 1,16 ml/s (40 do 70 ml/min) dajemo 60 odstotkov običajnega odmerka vsakih 12 ur.

Če je kreatininski očistek 0,33 do 0,66 ml/s (20 do 40 ml/min) dajemo 25 odstotkov običajnega odmerka vsakih 12 ur.

Pri zelo hudi okvari, če je kreatininski očistek 0,08 do 0,33 ml/s (5 do 20 ml/min), dobi otrok desetino običajnega odmerka vsakih 24 ur. Ne glede na stopnjo ledvične prizadetosti pa je začetni odmerek enak običajnemu.

Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ni potrebno prilagajati odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Cefamezin dajemo počasi intramuskularno, v intravenski injekciji ali intravenski infuziji (glejte poglavje 6.6).

Za pripravo raztopin za različne načine uporabe glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s cefazolinom se lahko razvije psevdomembranski kolitis. To moramo upoštevati pri diagnostični obravnavi bolnika s klinično pomembno, dolgotrajnejšo drisko, ki se je pojavila med zdravljenjem s cefazolinom.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Bolnikom z motenim delovanjem ledvic dajemo odmerke cefazolina v daljših časovnih presledkih.

Bolniki, preobčutljivi za peniciline in druge betalaktamske antibiotike

Bolnikom, ki so preobčutljivi za peniciline in druge betalaktamske antibiotike, dajemo zdravilo previdno (počasi in, zlasti prvo injekcijo, pod skrbnim zdravniškim nadzorom). Zdravila ne dajemo, če je bila preobčutljivost za omenjene antibiotike huda.

Pediatrična populacija

O uporabi cefazolina pri nedonošenčkih in novorojenčkih do enega meseca starosti še ni dovolj kliničnih izkušenj.

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Natrij

Ena viala vsebuje 48 mg natrija, kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

Pri sočasnem jemanju diuretikov, ki delujejo na Henlejevo zanko, se poveča nevarnost za pojav nefrotoksičnosti.

Aminoglikozidi

Pri sočasnem jemanju aminoglikozidov se poveča nevarnost za pojav nefrotoksičnosti.

Antikoagulantni (npr. varfarin)

Pri sočasnem dajanju cefazolina in antikoagulantov, zlasti peroralnih (npr. varfarina), obstaja nevarnost krvavitve.

Probenecid

Probenecid upočasni izločanje cefazolina.

Druge oblike interakcij

Med zdravljenjem s cefazolinom obstaja možnost lažno pozitivnega izvida Coombsovega testa. Če uporabljamo redukcijske metode, se lahko pojavi lažno pozitiven izvid prisotnosti glukoze v seču. Med penicilini in cefalosporini obstaja navzkrižna rezistenca.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na plod (glej 5.3). Varnosti uporabe pri ljudeh niso zanesljivo ugotovili. Ni poročil o neželenih učinkih cefazolina za plod.

Pri predpisovanju zdravila Cefamezin nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Zdravilo prehaja v materino mleko, zato naj matere med zdravljenjem ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cefamezin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Cefamezin, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

- občasni: levkopenija;
- redki: znaki pomanjkanja vitamina K (hipoprotrombinemija in nagnjenost h krvavitvam);
- zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija (zdravljenje je treba prekiniti).

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni živčevja:

- zelo redki: glavobol, omotičnost, nemir, parestezije okoli ust, konvulzije (do katerih lahko pride zaradi prevelikih odmerkov cefazolina zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.)

Bolezni prebavil:

- pogosti: slabost, bruhanje, driska, anoreksija;
- zelo redki: trdovratna driska, ki je lahko znak psevdomembranskega kolitisa (zdravljenje je treba prekiniti).

Infekcijske in parazitske bolezni:

- pogosti: porast kandidate, zlasti ob dolgotrajnem ali ponavljajočem jemanju cefazolina.

Splošne težave na mestu aplikacije:

- pogosti: lokalna reakcija na mestu injiciranja.

Bolezni imunskega sistema:

- občasni: preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo na koži (urtikarija, izpuščaj);
- redki: anafilaktoidni simptomi (dispneja, generalizirana rdečica, angioedem, povišana temperatura);
- zelo redki: anafilaktični šok, ki se lahko prične z nemirom, parestezijo okoli ust, težkim dihanjem, omotico in znojenjem (potrebno je takoj ukrepati), Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Če se pojavijo omenjeni znaki, je treba zdravljenje takoj prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- zelo redki: zlatenica, povečane aktivnosti transaminaz in alkalne fosfataze (zdravljenje je treba prekiniti).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Znaki:

Draženje oči, kože, prebavil in dihal so znaki akutnega prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje:

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko. Nadzorovati je treba delovanje ledvic in jeter, hematološke vrednosti in protrombinski čas.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Mehanizem delovanja

Cefazolin je baktericidni cefalosporin prve generacije. Deluje tako, da zavira sintezo celične stene bakterije. Veže se na PBP (penicilin-binding proteins) v celični steni in zavre zadnjo stopnjo izgradnje celične stene, tako da zavira delovanje transpeptidaz, encimov, ki sodelujejo pri sintezi peptidoglikana, pomembnega sestavnega dela bakterijske stene. Peptidoglikan daje mehanično stabilnost celični steni bakterije. Oslabljena celična stena povzroči nabrekanje celice in njen razpad.

Cefazolin deluje *in vitro* in *in vivo* na po Gramu pozitivne bakterije *Staphylococcus aureus* (tudi seve, ki tvorijo penicilinazo), *Staphylococcus epidermidis*, betahemolitični streptokok, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, na po Gramu negativne bakterije *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Enterobacter aerogenes* in *Haemophilus influenzae*.

Meticilin rezistentni sevi stafilokokov so odporni za cefazolin, prav tako večina enterokokov, indol pozitivni proteus (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* ter vrste *Serratia*, *Pseudomonas* in *Acinetobacter*.

Za določevanje občutljivosti mikroorganizmov za cefazolin je priporočljiva disk difuzijska tehnika. Občutljiva bakterija je bakterija, pri kateri cefazolin povzroči 18 mm ali več veliko območje zavrite rasti. Intermediarno občutljiv mikroorganizem povzroči območje v velikosti 15 mm do 17 mm. Taka bakterija bo odstranjena, če bodo odmerki zdravila dovolj veliki.

Kadar je cona velika 14 mm in manj, je mikroorganizem odporen in se je treba odločiti za drugačno terapijo.

Preglednica: Prikaz protimikrobne učinkovitosti cefazolina (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK µg/ml)

Bakterija	MIK* ₅₀ µg/ml	MIK* ₉₀ µg/ml	Razpon µg/ml
<i>S. aureus</i> **	0,4	0,8	0,2 – 100
<i>S. epidermidis</i>	3,1	12,5	0,2 - 50
<i>S. pyogenes</i>	0,1	0,2	0,1 – 0,4
<i>S. pneumoniae</i>	0,1	0,2	0,1 – 0,4
<i>S. faecalis</i>	25	> 50	6,2 do > 50
<i>H. influenzae</i>	6,3	12,5	1,6 - 25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1,6	3,1	0,8 - 63
<i>E. coli</i>	0,8	1,6	0,8 - 100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,8	3,1	0,8 - 25
<i>Enterobacter</i> spp.	64	> 64	4 - > 64
<i>Citrobacter</i> spp.	64	> 64	8 do > 64
<i>Serratia marcescens</i>	> 200	-	> 200
<i>Proteus mirabilis</i>	3,1	25	3,1 – 100
Indol pozitiven proteus	25	100	25 do > 200
<i>Salmonella</i> spp.	1,6	12,5	0,8 do > 200
<i>Acinetobacter</i> spp.	> 200	-	> 200
<i>P. aeruginosa</i>	> 200	-	> 200
<i>B. fragilis</i>	16	64	< 16 do > 64

*Inhibira 50 % oziroma 90 % izolatov

**sevi, ki producirajo penicilinazo

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po odmerku 500 mg cefazolina, danem intramuskularno, so koncentracije v serumu eno uro po dajanju 37 µg/ml in 3 µg/ml po 8 urah in 64 µg/ml oziroma 7 µg/ml po odmerku 1 g.

Po odmerku 1 g, danem intravensko, je največja koncentracija v serumu po 5 minutah približno 185 µg/ml, in približno 4 µg/ml po 8 urah.

Razpolovna doba po intramuskularnem dajanju je približno 2 uri, po intravenskem pa približno

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1,8 ure.

Pri dajanju cefazolina v odmerku 3,5 mg/kg telesne mase eno uro v kontinuirani infuziji in naslednji dve uri v odmerku 1,5 mg/kg telesne mase dobimo v tretji uri uravnoteženo koncentracijo, ki je približno 28 µg/ml.

Porazdelitev

Cefazolin najdemo v koncentracijah, ki presegajo MIK za vrsto patogenov v žolču, urinu, tonzilah, plevralni, peritonealni in sinovialni tekočini ter kosteh. V žolču so pri bolnikih, ki nimajo obstrukcije žolčnih poti, koncentracije do 5-krat večje kot v serumu. Pri bolnikih z obstrukcijo žolčnih poti pa so koncentracije manjše kot v serumu.

V cerebrospinalno tekočino ne prehaja.

V serumu popkovine ploda je od 35 % do 69 % koncentracije cefazolina v materinem serumu.

V materinem mleku ga najdemo v majhnih koncentracijah. Po 2-gramskem odmerku ga je v mleku po treh urah približno 1,2 do 1,5 µg/ml. Otrok dobi na dan okoli 0,075 % materinega odmerka cefazolina.

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnavlja.

Izločanje

V prvih šestih urah se z urinom izloči približno 60 % cefazolina in v 24 urah približno 70 % do 80 %.

V urinu so največje koncentracije 2400 µg/ml po odmerku 0,5 g in 4000 µg/ml po odmerku 1 g.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Akutna toksičnost

Študije akutne toksičnosti so pokazale, da je cefazolin nizko toksičen za laboratorijske živali. LD₅₀ vrednosti za miši, podgane, kunce in pse so bile: 2,2 g/kg do 5,4 g/kg po intravenski aplikaciji, 4 g/kg do 11 g/kg po subkutani aplikaciji ter 6,2 g/kg do 7,6 g/kg po intraperitonealni aplikaciji.

Subakutna, subkronična in kronična toksičnost

Podaljšano dajanje cefazolina (do 13 tednov) v odmerkih od 45,5 g/kg do 112 g/kg subkutano je pri miših in podganah povzročilo normocitno anemijo, spremembe v teži organov (prostata, vranica) in dermatitis. Pri podganah, kuncih in psih, ki so 13 tednov dobivali cefazolin v odmerkih 2,8 g/kg do 72 g/kg intravenski, se je zmanjšala masa organov, pojavile so se normocitne anemije, maščobna degeneracija jeter, spremembe v sestavi urina in tubularne nekroze korteksa ledvic.

Teratogenost, mutagenost, karcinogenost

V raziskavah reprodukcije na miših, podganah in kuncih cefazolin ni vplival na plodnost in na plod ni deloval škodljivo.

Cefazolin nima mutagenega delovanja. Dolgotrajne študije na živalih (z namenom določiti karcinogeni potencial cefazolina) niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Ne priporočamo mešanja raztopine cefazolina z drugimi zdravili v isti steklenici zaradi fizikalno-kemične nekompatibilnosti, še posebno ne z aminoglikozidi, gabeksatom, nafamostatom, s cimetidinom ali famotidinom.

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljena raztopina za injiciranje je uporabna 24 ur, če jo shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo Ph. Eur. tip II), gumijasta zaporka, aluminijasta zaporka: 1 viala in 10 vial s 1048 mg praška za raztopino za injiciranje/infundiranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Raztopina za intramuskularno dajanje

Raztopino pripravimo z najmanj 3 ml vode za injekcije ali 0,5-odstotne raztopine lidokainijevega klorida.

Raztopine z lidokainom ne smemo injicirati intravensko.

Raztopina za intravensko dajanje

Vsebino viala (1 g) raztopimo v najmanj 3 ml vode za injekcije, fiziološke raztopine ali glukoze.

Dodamo še približno 5 ml vode za injekcije in počasi injiciramo 3 do 5 minut.

Za intermitentno ali kontinuirano infuzijo vsebino viala raztopimo s 3 ml vode za injekcije in raztopino damo v 50 ml (do 1 g cefazolina) do 100 ml (več kot 1 g cefazolina) fiziološke raztopine, 5-odstotne glukoze ali 10-odstotne glukoze. Infuzija naj traja 30 minut.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/93/00350/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 1. 2010

1.3.1	Cefazolin sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 11. 2020