

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefazolin AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1048 mg natrijevega cefazolinata, kar ustreza 1 g cefazolina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Cefazolin AptaPharma 1 g vsebuje 50,6 mg (2,2 mmol) natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Raztopina ima pH v območju 4,7 - 5,1 in osmolalnost v območju 308-675 mOsm/kg.
Prašek je bel ali skoraj bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefazolin je indiciran za zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo na cefazolin občutljivi mikroorganizmi:

- okužb kože in mehkih tkiv,
- okužb kosti in sklepov.

Kot profilaksa v perioperativnem obdobju. Pri kirurških posegih s povečanim tveganjem za okužbe z anaerobnimi patogeni, npr. pri kolorektalni kirurgiji, je priporočljiva kombinacija z ustreznim zdravilom, ki deluje proti anaerobom.

Uporaba cefazolina mora biti omejena na primere, ko je potrebno parenteralno zdravljenje.

Občutljivost povzročiteljskih mikroorganizmov na zdravljenje s cefazolinom je treba ugotoviti s testiranjem (če je to možno), čeprav se z zdravljenjem lahko začne, preden so rezultati na voljo.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje in način uporabe sta odvisna od lokacije in izraženosti okužbe ter od kliničnega in bakteriološkega poteka. Upoštevati je treba lokalne terapevtske smernice.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let in ≥ 40 kg telesne mase)

- Okužbe, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi: od 1 g/dan do 2 g/dan, razdeljeno na dva ali tri enake odmerke.
- Okužbe, ki jih povzročajo zmerno občutljivi mikroorganizmi: od 3 g/dan do 4 g/dan, razdeljeno na tri ali štiri enake odmerke.

Pri hudih okužbah lahko dajemo odmerke do 6 g na dan, razdeljeno na tri ali štiri enake odmerke (en odmerek vsakih 6 ali 8 ur).

Posebna priporočila za odmerjanje

Perioperativna profilaksa

- Za preprečevanje pooperativne okužbe pri kontaminiranem ali potencialno kontaminiranem kirurškem posegu so priporočeni odmerki: 1 g cefazolina 30 - 60 minut pred operacijo.
- V primeru daljših kirurških posegov (2 uri ali več): med posegom dodatnih 0,5 g - 1 g cefazolina.
- Dolgotrajno nadaljevanje dajanja po operaciji mora biti podprto z nacionalnimi uradnimi smernicami.

Pomembno je, da (1) predoperativni odmerek damo tik pred (30 min do 1 uro) začetkom kirurškega posega, tako da so v serumu in tkivih v času prvega kirurškega reza prisotne zadostne ravni antibiotikov; in da (2) cefazolin po potrebi dajemo v ustreznih intervalih med kirurškim posegom, da se zagotovijo zadostne ravni antibiotika v predvidenih trenutkih največje izpostavljenosti okužnim organizmom.

Odrasli bolniki z ledvično okvaro

Odrasli z ledvično okvaro bodo morda potrebovali manjši odmerek, da se izognemo prekrivanju. Ta manjši odmerek lahko določimo glede na ravni v krvi. Če določanje v krvi ni mogoče, lahko odmerek določimo na podlagi očistka kreatinina.

Vzdrževalno zdravljenje s cefazolinom pri bolnikih z ledvično okvaro

Očistek kreatinina (ml/min)	Serumski kreatinin (mg/100 ml)	Odmerek
≥ 55	≤ 1,5	Običajni odmerek in normalen interval doziranja.
35 – 54	1,6 – 3,0	Običajni odmerek, vsakih 8 ur.
11 – 34	3,1 – 4,5	Polovica običajnega odmerka vsakih 12 ur.
≤ 10	≥ 4,6	Polovica običajnega odmerka vsakih 18-24 ur.

Pri bolnikih na hemodializi je razpored zdravljenja odvisen od dializnih pogojev.

Smernice za odmerjanje pri odraslih

Tabela rekonstitucije za intramuskularno injekcijo

Vsebnost na vialo	Volumen topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Tabela rekonstitucije za intravensko injekcijo

Vsebnost na vialo	Najmanjši volumen topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1 g	4 ml	220 mg/ml

Pediatrična populacija

Okužbe, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi:

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

Okužbe, ki jih povzročajo zmerno občutljivi mikroorganizmi:

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

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od enega meseca

Varnost uporabe pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od enega meseca, ni bila dokazana, zato uporaba cefazolina pri teh bolnikih ni priporočljiva. Glejte tudi poglavje 4.4.

Smernice za odmerjanje pri pediatrični populaciji

Intravenska injekcija

Viale z 1 g cefazolina: Vsebino 1 viala (1000 mg cefazolina) raztopimo v 4 ml združljivega topila (dobljena koncentracija je približno 220 mg/ml). Ustrezni volumen te raztopine, ki jo je treba uporabiti, je naveden v **preglednici 1**, poleg odmerka izraženega v mg.

Strogo se je treba izogniti intravenskemu dajanju raztopin, ki vsebujejo lidokain.

Preglednica 1: Primerne količine za intravensko in intramuskularno injekcijo pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa	Jakost	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Razdeljen odmerek vsakih 12 ur pri 25 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	63 mg; 0,29 ml	125 mg; 0,57 ml	188 mg; 0,85 ml	250 mg; 1,14 ml	313 mg; 1,42 ml
Razdeljen odmerek vsakih 8 ur pri 25 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	42 mg; 0,19 ml	85 mg; 0,38 ml	125 mg; 0,57 ml	167 mg; 0,76 ml	208 mg; 0,94 ml
Razdeljen odmerek vsakih 6 ur pri 25 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	31 mg; 0,14 ml	62 mg; 0,28 ml	94 mg; 0,43 ml	125 mg; 0,57 ml	156 mg; 0,71 ml
Razdeljen odmerek vsakih 12 ur pri 50 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	125 mg; 0,57 ml	250 mg; 1,14 ml	375 mg; 1,7 ml	500 mg; 2,27 ml*	625 mg; 2,84 ml*
Razdeljen odmerek vsakih 8 ur pri 50 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	83 mg; 0,38 ml	166 mg; 0,75 ml	250 mg; 1,14 ml	333 mg; 1,51 ml	417 mg; 1,89 ml
Razdeljen odmerek vsakih 6 ur pri 50 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	63 mg; 0,29 ml	125 mg; 0,57 ml	188 mg; 0,85 ml	250 mg; 1,14 ml	313 mg; 1,42 ml
Razdeljen odmerek vsakih 8 ur pri 100 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	167 mg; 0,76 ml	333 mg; 1,51 ml	500 mg; 2,27 ml*	667 mg; 3,03 ml*	833 mg; 3,79 ml*
Razdeljen odmerek vsakih 6 ur pri 100 mg/kg telesne mase/dan	viala z 1 g cefazolina	125 mg; 0,57 ml	250 mg; 1,14 ml	375 mg; 1,7 ml	500 mg; 2,27 ml*	625 mg; 2,84 ml*

* Za intramuskularno dajanje, kadar izračunani volumen vsakega posameznega dajanja preseže 2 ml, je bolje izbrati shemo odmerjanja z več razdeljenimi odmerki čez dan (3 ali 4) ali razdeliti volumen, ki ga je treba dati, na dva enaka dela, ki ju injiciramo na dve različni mesti.

Za volumen, ki je manjši od 1 ml, uporabite 0,5 ml brizgo za boljšo natančnost odmerjanja.

Intramuskularna injekcija

Vsebino ene vial (1000 mg cefazolina) raztopimo v 4 ml združljivega topila (dobljena koncentracija je približno 220 mg/ml), iz rekonstituirane raztopine odvezamo ustrezen volumen (kot je prikazano v **preglednici 1**) in ga damo z intramuskularno injekcijo.

Za uporabo pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, se cefazolina ne sme raztopiti v raztopini lidokaina (glejte poglavje 4.4).

Intravenska infuzija

Odmerek lahko damo v obliki intravenske infuzije z rekonstituirano in nadalje razredčeno raztopino (10 mg/ml), kot je opisano v poglavju 6.6.

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro

Otroci z ledvično okvaro (kot odrasli) bodo morda potrebovali manjši odmerek, da se izognemo prekrivanju.

Ta manjši odmerek lahko določimo glede na ravni v krvi. Če določanje v krvi ni mogoče, lahko odmerek določimo na podlagi očistka kreatinina v skladu z naslednjimi smernicami:

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

Pri otrocih s hudo okvaro (kreatinin 20 - 5 ml/min) bo zadostovalo 10 % običajnega dnevnega odmerka, ki ga dajemo vsakih 24 ur.

Vsa ta priporočila veljajo po dajanju začetnega odmerka. Glejte tudi poglavje 4.4.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Način uporabe

Zdavilo Cefazolin AptaPharma se lahko daje kot globoka intramuskularna injekcija ali s počasno intravensko injekcijo ali intravensko infuzijo po razredčenju.

Volumen in vrsta topila, ki ga je treba uporabiti za rekonstitucijo, sta odvisna od načina uporabe. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če se kot topilo uporablja lidokain, nastale raztopine nikoli ne smete dajati intravensko (glejte poglavje 4.3). Upoštevati je treba informacije v Povzetku glavnih značilnosti lidokaina.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od izraženosti okužbe ter kliničnega in bakteriološkega poteka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na cefalosporine.

Anamneza hude preobčutljivosti (npr. anafilaktične reakcije) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (penicilini, monobaktami in karbapenemski antibiotiki).

Kadar se kot topilo uporablja raztopina lidokaina, je treba pred intramuskularno injekcijo cefazolina izključiti kontraindikacije za lidokain (glejte poglavje 4.4). Glejte informacije v Povzetku glavnih značilnosti lidokaina, zlasti kontraindikacije:

- znana zgodovina preobčutljivosti na lidokain ali druge lokalne anestetike amidnega tipa
- srčni blok, ki ni nadzorovan s srčnim spodbujevalnikom
- hudo srčno popuščanje
- dajanje po intravenski poti
- dojenčki, mlajši od 30 mesecev

Raztopin cefazolina, ki vsebujejo lidokain, se nikoli ne sme dajati intravensko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V primeru kakršne koli znane preobčutljivosti na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike je treba biti pozoren na možno navzkrižno občutljivost (glejte poglavje 4.3).

Kot pri uporabi vseh betalaktamskih antibiotikov, so tudi pri uporabi cefazolina poročali o hudih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefazolinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik v anamnezi hude preobčutljivostne reakcije na cefazolin, druge cefalosporine ali katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov. Previdnost je potrebna pri dajanju cefazolina bolnikom z anamnezo ne-hude preobčutljivosti na druge betalaktamske antibiotike.

Cefazolin je treba bolnikom z alergijsko reaktivnostjo (npr. alergijskim rinitisom ali bronhialno astmo) dajati samo s posebno previdnostjo, saj je pri njih povečano tveganje za hudo preobčutljivostno reakcijo.

Pri bolnikih, zdravljenih s cefazolinom, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je opredeljen kot srčno-žilni simptomi, ki so posledica alergijske ali preobčutljivostne reakcije, povezani so z zožitvijo koronarnih arterij in lahko privedejo do miokardnega infarkta.

Pri uporabi cefazolina so poročali o z uporabo antibiotikov povezanem psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag do smrtno nevaren. Na to diagnozo je treba pomisliti pri bolnikih, ki dobijo drisko med dajanjem cefazolina ali po njem (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s cefazolinom in uvedbi specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, ne smemo dajati.

Pediatrična populacija

Ker zaenkrat ni na voljo zadostnih izkušenj, zdravila Cefazolin AptaPharma ne smete dajati novorojenčkom in dojenčkom v prvem mesecu življenja.

Uporaba lidokaina:

Če se kot topilo uporablja raztopina lidokaina, se mora take raztopine cefazolina uporabljati samo za intramuskularno injekcijo. Pred uporabo je treba upoštevati kontraindikacije za lidokain, opozorila in druge relevantne informacije, kot so podrobno opisane v Povzetku glavnih značilnosti lidokaina (glejte poglavje 4.3).

Raztopine lidokaina se nikoli ne sme dajati intravensko.

Previdnostni ukrepi

V primeru ledvične insuficience s hitrostjo glomerulne filtracije pod 55 ml/min je treba upoštevati kopičenje cefazolina. Zato je treba odmerek temu ustrezno zmanjšati ali podaljšati interval odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z ledvično okvaro je uporaba cefazolina lahko povezana s konvulzijami.

Podaljšan protrombinski čas se lahko pojavi pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ali slabim prehranskim stanjem, pa tudi pri bolnikih, ki prejemajo protimikrobno zdravljenje tekom daljšega časa, in pri bolnikih, ki so bili predhodno stabilizirani na antikoagulantni terapiji. Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem s cefazolinom spremljati podaljšanje protrombinskega časa, saj lahko zelo redko povzroči plazemske bolezni strjevanja krvi (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Zato je treba INR (mednarodno normalizirano razmerje) redno meriti pri bolnikih z boleznimi, ki lahko povzročijo krvavitve (npr. razjede na prebavilih), pa tudi pri bolnikih s koagulacijskimi motnjami (podedovane: npr. hemofilija; pridobljene: npr. pri parenteralnem hranjenju, podhranjenosti, motnjah delovanja jeter ali ledvic ali pri trombocitopeniji; takimi, ki jih povzročajo zdravila: npr. heparin ali drugi peroralni antikoagulant). Po potrebi lahko nadomestimo vitamin K (10 mg na teden).

Dolgotrajno in ponavljajoče dajanje lahko povzroči razrast odpornih organizmov. Če se med terapijo pojavi superinfekcija, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Učinki na laboratorijske preiskave

V redkih primerih lahko neencimatski test sladkorja v urinu in Coombsov test pokažeta lažno pozitivne rezultate.

To zdravilo vsebuje 50,6 mg natrija na vialo (1.000 mg cefazolina), kar je enako 2,53 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antikoagulant:

Cefalosporin lahko zelo redko povzroči motnje strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4). Če se sočasno uporabljajo peroralni antikoagulant ali veliki odmerki heparina, je treba skrbno spremljati parametre strjevanja krvi.

Vitamin K1:

Nekateri cefalosporini, kot so cefamandol, cefazolin in cefotetan, lahko povzročijo motnje v presnovi vitamina K1, zlasti v primerih pomanjkanja vitamina K1. To bo morda zahtevalo dodajanje vitamina K1.

Probenecid:

Zaradi zaviralnega učinka na ledvično diurezo dajanje probenecida povzroči večjo koncentracijo in daljši čas zadrževanja cefazolina v krvi.

Nefrotoksična zdravila:

Ni mogoče izključiti, da se bo ob sočasnem jemanju cefazolina, nefrotoksični učinek antibiotikov (npr. aminoglikozidov, kolistina, polimiksina B), jodiranih kontrastnih sredstev, organskih spojin s platino, velikih odmerkov metotreksata, nekaterih protivirusnih zdravil (npr. aciklovirja, foskarneta), pentamidina, ciklosporina, takrolimusa in diuretikov (npr. furosemida), povečal.

Pri sočasni uporabi takih zdravil s cefazolinom je treba skrbno spremljati rezultate testov delovanja ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Cefazolin doseže zarodek/plod skozi posteljico. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Ni zadostnih izkušenj z uporabo cefazolina pri ljudeh. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Cefazolin AptaPharma bolje izogniti, če uporaba ni nujno potrebna.

Dojenje

Cefazolin prehaja v materino mleko v zelo majhnih koncentracijah, zato pri uporabi terapevtskih odmerkov ni pričakovati učinkov na dojenčka. Če se pri dojenčku med dojenjem pojavi driska ali kandidoza, mora mati prenehati z dojenjem ali pa moramo pri njej ukiniti zdravljenje s cefazolinom.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cefazolin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Za razvrstitev pogostnosti pojava neželenih učinkov je bila uporabljena naslednja terminologija:

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)

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		ustna kandidoza (dolgotrajna uporaba)	genitalna kandidiaza (moniliaza), vaginitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Povečanje ali zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi (hiperglikemija ali hipoglikemija). V krvnih slikah so opazili levkopenijo, granulocitopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo, levkocitozo, granulocitozo, monocitozo, limfocitopenijo, bazofilijo in eozinofilijo. Ti	Motnje koagulacije (strjevanja krvi) in krvavitev kot posledica. Tveganje za te neželene učinke obstaja pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali drugih faktorjev strjevanja krvi ali bolnikih, ki dobivajo parenteralno prehrano, bolnikih z nezadostno prehrano, okvarjenim	

			učinki so redki in reverzibilni.	delovanjem jeter in ledvic, pri bolnikih s trombocitopenijo in bolnikih z motnjami ali boleznimi, ki povzročajo krvavitve (npr. hemofilija, čiri na želodcu in dvanajstniku). Glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5. Zmanjšana raven hemoglobina in/ali hematokrita, anemija, agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija in hemolitična anemija.	
Bolezni imunskega sistema		Eritem, multiformni eritem, eksantem, urtikarija, reverzibilna lokalna prepustnost krvnih žil, sklepov ali sluznic (angioedem), z zdravilom povezana zvišana telesna temperatura in intersticijska pljučnica ali pljučnica.	Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom.	Anafilaktični šok, otekanje grla z zožitvijo dihalnih poti, povečan srčni utrip, težko dihanje, padec krvnega tlaka, otekel jezik, analni pruritus, genitalni pruritus, edem obraza.	
Bolezni živčevja		konvulzije (pri bolnikih z disfunkcijo ledvic, ki so bili zdravljeni z neustrezno velikimi odmerki cefazolina)	Omotica, splošno slabo počutje, utrujenost. Nočne more, vrtoglavica, hiperaktivnost, živčnost ali anksioznost, nespečnost, zaspanost, šibkost, navali vročine, moten barvni vid,		

			zmedenost in epileptogena aktivnost.		
Srčne bolezni					Kounisov sindrom
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Plevralni izliv, bolečina v prsnem košu, dispneja ali dihalna stiska, kašelj, rinitis.		
Bolezni prebavil	Izguba apetita, driska, navzea in bruhanje. Ti simptomi so običajno zmerni in pogosto izginejo med zdravljenjem ali po njem.			psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			Začasno zvečanje serumskih koncentracij AST, ALT, gama GT, bilirubina in/ali LDH ter alkalne fosfataze, prehodni hepatitis, prehodna holestatska zlatenica.		
Bolezni sečil			Nefrotoksičnost, intersticijski nefritis, nedefinirana nefropatija, proteinurija, začasno zvišanje ravni dušika sečnine v krvi (BUN), običajno pri bolnikih, ki se zdravijo sočasno z drugimi potencialnimi nefrotoksičnimi zdravili.		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečina na mestu dajanja intramuskularne injekcije, včasih	Intravensko dajanje lahko povzroči tromboflebitis.			<i>pri i.m. dajanju (če topilo vsebuje</i>

	tudi z zatrldino.				<i>lidokain</i>): sistemske reakcije na lidokain
--	-------------------	--	--	--	---

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja so glavobol, vrtoglavica, parestezija, motnje centralnega živčnega sistema, kot so vznemirjenost, mioklonija in konvulzije.

V primeru zastrupitve so indicirani ukrepi, ki pospešujejo izločanje. Specifični antidot ne obstaja. Cefazolin se lahko hemodializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini prve generacije.

Oznaka ATC: J01DB04

Cefazolin je baktericidni cefalosporin prve generacije za parenteralno uporabo.

Cefalosporini zavirajo sintezo celične stene (v fazi rasti) z zaviranjem penicilin vezočih proteinov (PBPs - *penicillin-binding proteins*), kot so transpeptidaze. Rezultat je baktericidno delovanje.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Za cefalosporine se je izkazalo, da je najpomembnejši farmakokinetično-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek intervala odmerjanja, v katerem je koncentracija nevezane učinkovine nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) cefazolina za posamezne ciljne vrste (tj. % T > MIC).

Mehanizmi odpornosti

Odpornost na cefazolin lahko temelji na enem od naslednjih mehanizmov:

- Inaktivacija z betalaktamazami: cefazolin kaže veliko stabilnost proti penicilinazam grampozitivnih bakterij, vendar le majhno stabilnost proti plazmidno kodiranim betalaktamazam, npr. betalaktamaze z razširjenim spektrom (ESBL – *Extended Spectrum Beta-Lactamases*) ali kromosomsko kodirane betalaktamaze tipa Amp-C.

- Zmanjšana afiniteta PBP do cefazolina: pridobljeno odpornost pnevmokokov in drugih streptokokov povzročajo spremembe PBP zaradi mutacij. Odpornost na meticilin (oksacilin) odpornih stafilokokov je posledica tvorbe dodatnega PBP z nižjo afiniteto za cefazolin.
- Nezadostno prodiranje cefazolina skozi zunanjo celično steno gramnegativnih bakterij lahko privede do nezadostnega zaviranja PBP.
- Cefazolin se lahko preko izlivnih črpalk odstranjuje iz bakterijskih celic.

Med cefazolinom in drugimi cefalosporini ter penicilini obstaja delna ali popolna navzkrižna odpornost.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK; MIC - *minimum inhibitory concentration*), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (različica 10.0, velja od 1. 1. 2020), so:

Vrste	Občutljive ($\leq$)	Odporne ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ¹	opomba ¹
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ²	opomba ²
Streptokoki skupine <i>Viridians</i>	0,5 mg/l	0,5 mg/l
PK/PD (nepovezane z vrsto) mejne vrednosti	1 mg/l	2 mg/l

¹ Občutljivost stafilokokov na cefalosporine izhaja iz občutljivosti na cefoksitin, razen za cefiksime, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten in ceftolozan-tazobaktam, ki nimajo mejnih vrednosti in se ne smejo uporabljati pri okužbah s stafilokoki. Nekateri na meticilin odporni *S. aureus* so dovzetni za ceftarolin in ceftobiprol.

² Občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G na cefalosporine izhaja iz občutljivosti na benzilpenicilin.

Mikrobiološka občutljivost

Naslednja razvrstitev prikazuje klinično pomembne patogene, razvrščene kot občutljivi ali odporni na podlagi podatkov *in vitro* in *in vivo*. Cefazolin je učinkovit proti nekaterim vrstam *in vitro*, vendar ne klinično, zato so te vrste tukaj razvrščene kot odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je potrebno, je treba poiskati nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da je učinkovitost cefazolina vprašljiva. Zlasti v primeru hudih okužb ali neuspešnega zdravljenja je treba opraviti mikrobiološko diagnozo, vključno z identifikacijo mikroorganizma in določitvijo njegove občutljivosti na cefazolin.

Pogosto občutljive vrste

aerobne grampozitivne

Staphylococcus aureus (na meticilin občutljiv)

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko problematična

aerobne grampozitivne

β -hemolitični streptokoki skupine A, B, C in G

Staphylococcus epidermidis (občutljiv na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

aerobne gramnegativne

Haemophilus influenzae

Po naravi odporni organizmi

aerobne grampozitivne

Staphylococcus aureus, odporen na meticilin

aerobne gramnegativne

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cefazolin se daje parenteralno. Po dajanju 500 mg intramuskularne injekcije so bile največje koncentracije v serumu, dosežene po približno eni uri, 20-40 mikrogramov/ml. Po dajanju 1 g so bile največje koncentracije dosežene v serumu 37-63 mikrogramov/ml. V eni neprekinjeni študiji intravenske infuzije cefazolina pri zdravih odraslih v odmerkih 3,5 mg/kg eno uro (približno 250 mg), ki mu je sledilo 1,5 mg/kg naslednji dve uri (približno 100 mg), je bila v tretji uri v serumu ugotovljena stabilna koncentracija približno 28 mikrogramov/ml. Naslednja tabela prikazuje srednjo koncentracijo cefazolina v serumu po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 1 g.

Koncentracije 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

Porazdelitev

Cefazolin se v 70 % - 86 % veže na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je približno 11 l/1,73 m². Ko so cefazolin dali bolnikom brez zapore žolčnih poti, so bile ravni antibiotika v tkivu žolčnika in v žolču, 90 - 120 minut po dajanju, običajno višje od ravni antibiotika v serumu.

Nasprotno pa so bile pri bolnikih z zaporo žolčnih poti, koncentracije antibiotika v žolču veliko nižje od ravni v serumu. Po dajanju terapevtskih odmerkov bolnikom z vneto možgansko ovojnico so v cerebrospinalni tekočini izmerili različne koncentracije cefazolina od 0 do 0,4 mikrograma/ml.

Cefazolin lahko zlahka prehaja skozi vnete sinovialne membrane, koncentracija antibiotika dosežena v sklepih pa je podobna ravni v serumu.

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnavlja.

Izločanje

Razpolovni čas v serumu je približno 1 uro 35 minut. Cefazolin se v mikrobiološko aktivni obliki izloči z urinom. Približno 56 – 89 % intramuskularnega odmerka 500 mg se izloči v prvih šestih urah, 80 % do skoraj 100 % pa v 24 urah. Po intramuskularnem dajanju 500 mg in 1 g cefazolina lahko ravni v urinu dosežejo 500 - 4000 µg/ml. Cefazolin se v glavnem iz seruma odstrani z glomerulno filtracijo, ledvični očistek je 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost cefazolina je majhna.

Ponavljajoče dajanje cefazolina psom in podganam, 1 - 6 mesecev, na različne načine uporabe, ni pokazalo pomembnega vpliva na hematološke in biokemične parametre. Po večkratnih odmerkih pri kuncih so opazili toksičnost za ledvice, pri psih ali podganah pa ne. Cefazolin ni pokazal teratogenega ali embriotoksičnega delovanja.

Študij o mutagenosti in rakotvornosti cefazolina ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

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

Glede nezdružljivosti glejte tudi poglavje 4.5.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirano/razredčeno raztopino je treba dati takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 ° C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml brezbarvne steklene vial tipa III, zaprte z brombutilnim gumjastim zamaškom in zatesnjene s snemljivo (flip-off) aluminijasto zaporko, v kartonski škatli.

Na voljo je pakiranje po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava raztopine

Za vsak način dajanja glejte tabelo, kjer so navedeni volumni topila za dodajanje ter koncentracija dobljenih raztopin. To je lahko koristno, kadar so potrebni delni odmerki.

Intramuskularna injekcija

Cefazolin AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Zdravilo Cefazolin AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje rekonstituirajte z enim od naslednjih združljivih topil, v skladu s tabelo redčenja, ki sledi:

- voda za injekcije
- raztopina glukoze, 100 mg/ml (10 %)
- raztopina natrijevega klorida, 9 mg/ml (0,9 %)

- raztopina lidokainijevega klorida, 5 mg/ml (0,5 %)

Dobro pretresite, dokler se vsebina viala popolnoma ne raztopi, in dobljeno raztopino injicirajte kot globoko intramuskularno injekcijo.

Tabela rekonstitucije za intramuskularno injekcijo

Vsebnost na vialo	Volumen topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Za volumen topila, ki ga je treba dodati za uporabo pri pediatrični populaciji, glejte poglavje 4.2 - Smernice za odmerjanje pri pediatrični populaciji.

Uporaba lidokaina:

Če se kot topilo uporablja raztopina lidokaina, se take raztopine cefazolina smejo uporabljati samo za intramuskularno injekcijo. Pred uporabo je treba upoštevati kontraindikacije za lidokain, opozorila in druge relevantne informacije, kot so podrobno opisane v Povzetku glavnih značilnosti lidokaina.

Raztopine lidokaina se nikoli ne sme dajati intravensko.

Intramuskularna injekcija z lidokainom kot vehiklom je indicirana za otroke, starejše od 30 mesecev.

Intravenska injekcija

Zdravilo Cefazolin AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje rekonstituirajte z enim od naslednjih združljivih topil, v skladu s tabelo redčenja, ki sledi:

- voda za injekcije
- raztopina natrijevega klorida, 9 mg/ml (0,9%)
- raztopina glukoze, 50 mg/ml (5 %)
- raztopina glukoze, 100 mg/ml (10 %)

Tabela rekonstitucije za intravensko injekcijo

Vsebnost na vialo	Najmanjši volumen topila, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1 g	4 ml	220 mg/ml

Zdravilo Cefazolin AptaPharma je treba injicirati počasi, tekom treh do pet minut. V nobenem primeru raztopine ne smete injicirati v manj kot 3 minutah. To je treba storiti neposredno v veno ali v cevko, iz katere bolnik prejema intravensko raztopino.

Enkratni odmerek nad 1 g je treba dati v obliki intravenske infuzije v obdobju od 30 do 60 minut.

Smernice za odmerjanje pri pediatrični populaciji:

Viale z 1 g cefazolina: Vsebinsko 1 vialo (1000 mg cefazolina) raztopimo v 4 ml združljivega topila (dobljena koncentracija je približno 220 mg/ml). Ustrezni volumen te raztopine, ki jo je treba uporabiti, je poleg odmerka izraženega v mg naveden v **preglednici 1**.

Za volumen topila, ki ga je treba dodati za uporabo pri pediatrični populaciji, glejte poglavje 4.2 - Smernice za odmerjanje pri pediatrični populaciji.

Za volumen, ki je manjši od 1 ml, uporabite 0,5 ml brizgo za boljšo natančnost odmerjanja.

Intravenska infuzija

Zdravilo Cefazolin AptaPharma 1g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je treba najprej rekonstituirati z enim od topil, za katera je zgoraj navedeno, da so združljiva za intravensko injiciranje. Nadaljnje redčenje je treba opraviti z enim od naslednjih združljivih topil v skladu s tabelo redčenja, ki sledi:

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

- raztopina glukoze, 50 mg/ml (5 %)
- Ringerjeva raztopina
- Ringerjev laktat
- voda za injekcije

Tabela redčenja za intravensko infundiranje

Vsebnost na vialo	Rekonstitucija	Redčenje	Približna koncentracija
	Najmanjši volumen razredčila, ki ga je treba dodati	Volumen razredčila, ki ga je treba dodati	
1 g	4 ml	50 ml – 100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml

Raztopin zdravila Cefazolin Aptapharma, ki vsebujejo lidokain, se nikoli ne sme dajati intravensko.

Kot pri vseh parenteralnih zdravilih pred dajanjem vizualno preglejte pripravljeno raztopino za morebitno prisotnost trdnih delcev in spremembo barve. Raztopino se sme uporabiti samo, če je bistra in praktično brez delcev.

Rekonstituirano zdravilo je namenjeno samo 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 ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02785/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 12. 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 8. 12. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 4. 2026