

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefazolin Qilu 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefazolina (v obliki natrijevega cefazolinata).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefazolin je antibiotik, indiciran za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 1 meseca starosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4), ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi za cefazolin (glejte poglavje 5.1).

- Okužbe kože in mehkih tkiv.
- Okužbe kosti in sklepov.
- Profilaksa perioperativnih okužb.

Cefazolin se uporablja izključno za primere, kjer je potrebno parenteralno zdravljenje.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni rabi antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki > 12 let z normalnim delovanjem ledvic:

Okužbe, ki jih povzročajo zelo občutljivi mikroorganizmi

Običajni odmerek je 1 g do 2 g na dan, ki se daje v dveh ali treh enakih odmerkih (en odmerek vsakih 8 ali 12 ur).

Okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi

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

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).

Profilaksa perioperativnih okužb

Za preprečevanje perioperativnih okužb pri kirurških posegih, kjer je prišlo do kontaminacije ali obstaja možnost kontaminacije, so priporočeni naslednji odmerki:

- 1 g do 2 g intravensko 30 minut do 1 uro pred kirurškim posegom.
- pri daljših kirurških posegih 500 mg do 1 g, ki se daje intravensko med kirurškim posegom (dajanje prilagodimo glede na trajanje operativnega posega).
- 500 mg do 1 g intravensko vsakih 6 do 8 ur v 24-urnem pooperativnem obdobju.

Pomembno je, (1) da je odmerek pred operativnim posegom dan bolniku tik pred (30 minut do 1 uro) pričetkom kirurškega posega, tako da so v serumu in tkivih prisotne ustrezne ravni antibiotika v trenutku prvega kirurškega reza, in (2) da cefazolin po potrebi dajemo v ustreznih intervalih med kirurškim posegom, da se zagotovijo zadostne ravni antibiotika v predvidenih trenutkih največje izpostavljenosti kužnim organizmom. Priporočeni interval ponovnega odmerjanja je 4 ure (od prvega predoperativnega odmerka). Profilaktično dajanje cefazolina je treba običajno prekiniti v 24 urah po kirurškem posegu. Pri srčnih operacijah se lahko profilaktično dajanje cefazolina nadaljuje 48 ur po zaključku kirurškega posega, odvisno od klinične situacije.

Odrasli bolniki z ledvično okvaro

Treba je dati primeren začetni odmerek. Nadaljnje odmerke je treba prilagoditi stopnji ledvične okvare, resnosti okužbe in občutljivosti patogena.

Vzdrževalno zdravljenje s cefazolinom pri bolnikih z ledvično okvaro

Očistek kreatinina (ml/min)	Serumski kreatinin (mg/100 ml)	Celoten dnevni odmerek	Interval med odmerjanjem
≥ 55	$\leq 1,5$	Običajni odmerek*	Nespremenjen
35 – 54	1,6 – 3,0	Običajni odmerek*	Vsaj 8 ur
11 – 34	3,1 – 4,5	Polovica običajnega odmerka	12 ur
≤ 10	$\geq 4,6$	Četrtnina običajnega odmerka	18-24 ur

*Dnevni odmerek pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

Pri hemodializnih bolnikih je razpored zdravljenja odvisen od dializnih pogojev. Glej tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija:

Okužbe, ki jih povzročajo zelo občutljivi mikroorganizmi

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

Okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi

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

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od 1 meseca

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

Smernice za odmerjanje pri pediatrični populaciji

Telesna masa	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Odmerek, ki se daje vsakih 12 ur pri dnevnem odmerku 25 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 2 odmerka	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 8 ur pri dnevnem odmerku 25 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 3 odmerke	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 6 ur pri dnevnem odmerku 25 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 4 odmerke	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 12 ur pri dnevnem odmerku 50 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 2 odmerka	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 8 ur pri dnevnem odmerku 50 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 3 odmerke	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 6 ur pri dnevnem odmerku 50 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 4 odmerke	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 8 ur pri dnevnem odmerku 100 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 3 odmerke	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
Odmerek, ki se daje vsakih 6 ur pri dnevnem odmerku 100 mg/kg telesne mase, razdeljenem na 4 odmerke	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro

Treba je dati primeren začetni odmerek. Nadaljnje odmerke je treba prilagoditi stopnji ledvične okvare, resnosti okužbe in občutljivosti patogena.

Pri otrocih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 70–40 ml/min) zadošča 60 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 12 ur.

Pri otrocih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 40–20 ml/min) zadošča 25 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 12 ur.

Pri otrocih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina 20–5 ml/min) zadošča 10 % običajnega dnevnega odmerka, razdeljenega na dva enkratna odmerka na vsakih 24 ur.

Te smernice veljajo po dajanju začetnega odmerka. Glejte tudi poglavje 4.4.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Trajanje zdravljenja:

Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka bolezni.

Način uporabe

Zdravilo Cefazolin Qilu se lahko daje kot globoka intramuskularna (i.m.) injekcija, počasna intravenska injekcija (i.v.) ali počasna intravenska infuzija.

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

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Kadar se kot vehikel uporablja raztopina lidokaina, je treba pred intramuskularno injekcijo cefazolina izključiti kontraindikacije za lidokain (glejte poglavje 4.4). Glejte informacije v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain, zlasti kontraindikacije. Raztopin cefazolina, ki vsebujejo lidokain, se nikoli ne sme dajati intravensko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*Preobčutljivost*

Pred začetkom zdravljenja se je treba prepričati, da bolnik predhodno ni bil preobčutljiv na prejete cefalosporine, peniciline ali druge učinkovine.

Cefazolin je treba pri bolnikih, nagnjenih k alergijam, dajati previdno. Dokumentirane so bile navzkrižne alergije med penicilini in cefalosporini.

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 dajanjem zdravil 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 manj resne preobčutljivosti na druge betalaktamske antibiotike.

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.

Z uporabo antibiotikov povezan psevdomembranski kolitis

V primeru hude in dolgotrajne driske je treba pomisliti na možnost z uporabo antibiotikov povezanega psevdomembranskega kolitisa. To stanje je lahko življenje ogrožajoče, zato je treba zdravljenje s cefazolinom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje; antiperistaltična sredstva so kontraindicirana. Glej tudi poglavje 4.8 Neželeni učinki.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba odmerke in/ali pogostost odmerjanja prilagoditi stopnji ledvične okvare (glejte poglavje 4.2). Čeprav cefazolin redko povzroči okvaro delovanja ledvic, je priporočljivo preverjanje delovanje ledvic, zlasti pri hudo bolnih bolnikih, ki prejmejo največje odmerke, in pri bolnikih, ki sočasno dobivajo druga potencialno nefrotoksična zdravila, kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid).

Intratekalna uporaba

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

Bakterijska rezistenca in superinfekcije

Dolgotrajno zdravljenje s cefazolinom lahko vodi do razrasta bakterij, ki so neobčutljive na cefazolin. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava superinfekcij. Če se pojavijo, je treba ustrezno ukrepati.

Motnje strjevanja krvi

Izjemoma se lahko med zdravljenjem s cefazolinom pojavijo motnje strjevanja krvi. Dejavniki tveganja so pomanjkanje vitamina K pri bolnikih ali vpliv na druge mehanizme strjevanja krvi (parenteralna prehrana, podhranjenost, odpoved jeter in ledvic, trombocitopenija). Strjevanje krvi je lahko moteno tudi v primeru pridruženih bolezni (npr. hemofilije, gastričnega ali duodenalnega ulkusa), ki lahko povzročijo ali poslabšajo krvavitev. Pri teh bolnikih je zato treba spremljati vrednosti protrombinskega časa. Če se protrombinski čas pomembno skrajša, je treba bolniku predpisati dodajanje vitamina K (10 mg/teden).

Hipertenzija ali srčno popuščanje

Pri bolnikih s hipertenzijo ali srčnim popuščanjem je treba upoštevati vsebnost natrija v raztopini za injiciranje.

Uporaba lidokaina:

Če se kot vehikel 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 zdravila za lidokain (glejte poglavje 4.3).

Raztopine lidokaina se nikoli ne sme dajati intravensko.

Pediatrična populacija

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od enega meseca

Cefazolina ne smete dajati nedonošenčkom in dojenčkom, mlajšim od enega meseca, ker doslej ni bilo zadostnih ustreznih izkušenj.

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antibiotiki

Pri sočasni uporabi antibiotikov z bakteriostatičnim delovanjem (npr. tetraciklini, sulfonamidi, eritromicin, kloramfenikol) s cefazolinom je treba upoštevati možnost antagonističnih učinkov, ki so jih opazili *in vitro* pri teh antibiotikih.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida zmanjša ledvični očistek cefazolina.

Vitamin K1

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

Antikoagulant

Cefalosporini lahko v zelo redkih primerih povzročijo motnje koagulacije (poglavje 4.4). Med sočasno uporabo z antikoagulant (npr. varfarinom ali heparinom) v velikih odmerkih je treba spremljati koagulacijske parametre. V številnih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, poročali o

povečanju peroralne antikoagulantne aktivnosti. Okužba in vnetje, starost in splošno stanje bolnika predstavljajo verjetne dejavnike tveganja.

V teh okoliščinah je težko ugotoviti, kakšno vlogo imata infekcijska bolezen in njeno zdravljenje, ko pride do neravnovesja INR. Vendar so nekatere skupine antibiotikov bolj vpletene, zlasti fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in nekateri cefalosporini.

Nefrotoksične učinkovine

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, foscarneta), pentamidina, ciklosporina, takrolimusa in diuretikov (npr. furosemida), povečal.

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

Laboratorijski testi

Pri laboratorijskih testih se lahko pri uporabi Benediktove raztopine ali Fehlingove raztopine pri bolnikih, zdravljenih s cefazolinom, pojavi lažno pozitivna reakcija na glukozo v urinu. Cefazolin ne vpliva na encimske meritve glukoze v urinu.

Tudi posredni in neposredni Coombsov test lahko dajeta lažno pozitivne rezultate. To lahko velja tudi za novorojenčke, katerih matere so prejemale cefalosporine.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoja.

Zdravilo Cefazolin Qilu se v nosečnosti, zlasti v prvem trimesečju, sme dajati le po skrbni oceni koristi in tveganja, ker ni dovolj izkušen in ker cefazolin prehaja skozi posteljico.

Dojenje

Cefazolin v majhnih koncentracijah prehaja v materino mleko, zato se sme uporabljati le po skrbni oceni koristi/tveganja. Če se pri dojenčku med dojenjem pojavi driska ali kandidoza, mora mati prenehati z dojenjem v času zdravljenja 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

Zdravilo Cefazolin Qilu nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko pa se pojavijo neželeni učinki (glejte tudi poglavje 4.8), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in uporabe strojev.

4.8 Neželeni učinki

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po vrstnem redu upadanja resnosti. Glede na pogostnost so neželeni učinki razvrščeni v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

zelo redki ($< 1/10\,000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
---------------------------	------------	-----------------

Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	oralna kandidoza
	redki	genitalna kandidoza (moniliza), vaginitis. Kot pri vsakem antibiotiku lahko dolgotrajna uporaba povzroči prekomerno razrast neobčutljivih bakterij. rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	V krvni sliki so opazili levkopenijo, granulocitopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo, levkocitozo, granulocitozo, monocitozo, limfocitopenijo, bazofilijo in eozinofilijo. Ti učinki so redki in reverzibilni.
	zelo redki	Motnje koagulacije (strjevanja krvi) in krvavitev kot posledica (glejte poglavje 4.4).
Bolezni imunskega sistema	občasni	pireksija
	zelo redki	anafilaktični šok (otekanje larinksa z zoženjem dihalnih poti, zvišan srčni utrip, zasoplost, padec krvnega tlaka, otečen jezik, srbenje anusa in spolovil, edem obraza)
Presnovne in prehranske motnje	redki	hiperglikemija, hipoglikemija
Bolezni živčevja	občasni	konvulzije (pri bolnikih z disfunkcijo ledvic, ki so bili zdravljeni z neustrezno velikimi odmerki).
	redki	omotica
Srčne bolezni	neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Žilne bolezni	občasni	tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	plevralni izliv, dispneja ali dihalna stiska, kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, bruhanje, driska
	redki	anoreksija
	zelo redki	psevdomeembranski kolitis (ta zaplet je treba zdraviti takoj, če je driska povezana z zdravljenjem z antibiotiki)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	prehodno zvečanje serumske koncentracije aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama glutamiltransferaze, bilirubina in/ali laktatne dehidrogenaze, prehodni hepatitis, prehodna holestatična zlatenica
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	eritem, multiformni eritem, urtikarija, angioedem
	redki	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni sečil	redki	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.
Motnje reprodukcije in dojk	zelo redki	vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečina na mestu dajanja intramuskularne injekcije, včasih tudi z zatrdlino

	redki	splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v prsnem košu
--	-------	---

Če se med ali po zdravljenju s cefazolinom pojavi huda in dolgotrajna driska, se morate posvetovati z zdravnikom, saj je driska lahko simptom resnega stanja (psevdomembranskega kolitisa), ki zahteva takojšnje zdravljenje. Bolnika je treba opozoriti, naj za samozdravljenje ne uporablja zdravil, ki bi lahko zavrla peristaltiko (glejte poglavje 4.4).

Dolgotrajna uporaba cefalosporinov lahko vodi do razrasta na cefazolin odpornih bakterij, zlasti rodov *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* in *Candida*. To lahko privede do superinfekcij ali morebitne kolonizacije z odpornimi organizmi ali kvasovkami (glejte poglavje 4.4).

Študije

Prehodno zvišanje vrednosti AST, ALT, sečnine v krvi in alkalne fosfataze brez kliničnih dokazov poškodb ledvic ali jeter.

Študije na živalih so pokazale, da ima lahko cefazolin nefrotoksične učinke. Čeprav učinek ni bil dokazan pri ljudeh, je treba to možnost vseeno upoštevati, zlasti pri bolnikih, ki dolgo časa dobivajo velike odmerke. V redkih primerih so poročali o intersticijskem nefritisu in neopredeljenih nefropatijah. Bolniki, pri katerih je prišlo do tega, so bili hudo bolni in so dobivali več zdravil. Vpliv cefazolina na razvoj intersticijskega nefritisa in drugih nefropatij ni bil ugotovljen.

V redkih primerih so pri uporabi nekaterih cefalosporinov poročali o:

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

Med zdravljenjem z določenimi cefalosporini so poročali o naslednjih primerih:

- nočnih morah, omotici, hiperaktivnosti, nervozi ali anksioznosti, nespečnosti, zaspanosti, šibkosti, pordevanju, motnjah barvnega vida, zmedenosti in epileptogeni aktivnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do bolečine, vnetja in flebitisa na mestu injiciranja. Parenteralno dajanje velikih odmerkov cefalosporinov lahko povzroči omotico, parestezije in glavobol. Prevelik odmerek cefalosporinov lahko izzove konvulzije, zlasti pri bolnikih z ledvično boleznijo.

Prevelik odmerek je lahko povezan z nenormalnimi izvidi naslednjih laboratorijskih testov: zvišane vrednosti kreatinina, dušika sečnine v krvi (BUN), jetrnih encimov in bilirubina, pozitiven Coombsov test, trombocitemija in trombocitopenija, eozinofilija, levkopenija in podaljšanje protrombinskega časa.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

V primeru konvulzij je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila. Uvedba antiepileptičnih zdravil je lahko primeren ukrep. Natančno je treba nadzorovati vitalne telesne funkcije in parametre. V primeru hudega prevelikega odmerjanja, pri katerem se bolnik ne odziva na druge vrste zdravljenja, bi lahko bila učinkovita hemodializa s hemoperfuzijo, čeprav to ni dokazano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Vsi cefalosporini (betalaktamski antibiotiki) zavirajo sintezo celične stene in so selektivni zaviralci sinteze peptidoglikana. Prvi korak je vezava učinkovine na celične receptorje (penicilin vezoče beljakovine). Po tej vezavi je ovirana transpeptidazna reakcija, kar prepreči sintezo peptidoglikana. Ta proces vodi do lize (razpada) bakterij.

Farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) razmerje

Za cefalosporine 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) zadevnega patogena (% T > MIC).

Mehanizem odpornosti

Betalaktamski antibiotiki vsebujejo tako imenovani betalaktamski obroč, ki je nujen za njihovo protimikrobno delovanje. Če se ta obroč razcepi, izgubi antibiotični učinek. Različne bakterije imajo encime (betalaktamaze), ki lahko razcepijo ta obroč, s čimer postanejo odporne na to vrsto antibiotika.

Kot pri vseh cefalosporinih in drugih betalaktamskih antibiotikih različni mehanizmi odpornosti, pridobljeni pri skupinah bakterij, vključujejo: spremembe ciljnih molekul (penicilin-vezujoče beljakovine - PBP), encimsko razgradnjo osrednje strukture z betalaktamazami in spremenjen dostop do ciljnih molekul. Med cefalosporini in penicilini obstaja navzkrižna odpornost. Gramnegativne mikroorganizme, ki vsebujejo inducibilne kromosomsko vezane betalaktamaze, kot so *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp in *Providencia* spp, je treba kljub njihovi *in vitro* občutljivosti obravnavati kot odporne na cefazolin.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC - *minimum inhibitory concentration*), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, različica 11.0), so:

Patogen	Mejne vrednosti (mg/l)	
	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ¹	opomba ¹
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ²	opomba ²
FK-FD (nepovezane z vrsto) mejne vrednosti	≤ 1	> 2

S=občutljivi (*susceptible*), R=odporni (*resistant*).

¹Na občutljivost stafilokokov za cefalosporine sklepamo iz občutljivosti na cefoksitin.

²Na občutljivost streptokokov skupine A, B, C in G na cefalosporine se sklepa iz občutljivosti na benzilpenicilin.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za nekatere seve razlikuje glede na geografsko lokacijo in čas testiranja, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je zaradi lokalne odpornosti učinkovitost cefazolina vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Splošno občutljive vrste
<u>Grampozitivne</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus</i> , β -hemolitični streptokoki skupine A, B, C in G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (občutljiv na meticilin)
Naravno odporni organizmi
<i>Citrobacter</i> spp <i>Enterobacter</i> spp (<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> spp. <i>Staphylococcus</i> , odporni na meticilin <i>Indol</i> pozitivni <i>Proteus</i> spp <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

- i.m. uporaba:

V humani farmakologiji so ravni cefazolina v serumu in trajanje delovanja po intramuskularni uporabi kot je navedeno v naslednji preglednici:

Odmerjanje (g)	Koncentracije v serumu ($\mu\text{g/ml}$)					
	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1,0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*Povprečje dveh študij

- i.v. uporaba:

Po neprekinjenem intravenskem infundiranju cefazolina (pri zdravih osebah) v odmerku 3,5 mg/kg eno uro, ki mu je sledil odmerek 1,5 mg/kg naslednji dve uri (približno 100 mg), je bila v tretji uri v serumu ugotovljena koncentracija približno 28 $\mu\text{g/ml}$.

Naslednja preglednica prikazuje povprečno koncentracijo cefazolina v serumu po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 1 g zdravila.

Koncentracije v serumu ($\mu\text{g/ml}$)					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Povprečni razpolovni čas cefazolina je približno 1,8 ure, ki se lahko v primeru hude ledvične okvare podaljša za 15-30 ur, v primeru anurije pa je lahko še daljši.

Najvišji koncentraciji v plazmi sta 63,6 mg/l in 188,4 mg/l, ki sta bili doseženi po 1-2 urah neprekinjene intravenske infuzije pri odmerku 1 g. Razpolovni čas je 100 minut.

Pri dajanju cefazolina bolnikom brez obstrukcije žolčevodov se v tkivu žolčnika in žolču pojavijo koncentracije, ki močno presegajo vrednosti v serumu. Cefazolin zlahka prehaja placentarno pregrado. Količine cefazolina v materinem mleku so majhne. Stopnja vezave na beljakovine je 85-90 % za človeški serum v fizioloških pogojih. Difuzija cefazolina v cerebrospinalno tekočino je majhna.

Biotransformacija

Cefazolin se ne presnavlja.

Izločanje

Cefazolin se v glavnem izloča z urinom, majhen odstotek pa z žolčem. Po intramuskularnem odmerku 500 mg se približno 56 – 89 % izloči v prvih šestih urah, 80 % do skoraj 100 % pa v 24 urah. Po intramuskularnem dajanju 500 mg in 1 g cefazolina lahko najvišje koncentracije v urinu dosežejo več kot 1000 oziroma več kot 4000 µg/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost cefazolina je majhna.

Večkratno dajanje cefazolina psom in podganam, 1 - 6 mesecev, na različne načine uporabe, ni pokazalo pomembnega vpliva na biokemične in hematološke parametre. Po večkratnih odmerkih pri kuncih so opazili toksičnost za ledvice, pri psih in 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.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto: 3 leta

Po rekonstituciji/redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji/redčenju sta dokazano 12 ur pri temperaturi 25 °C in 14 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji/redčenju odgovoren uporabnik, pri čemer pa se ne sme preseči zgoraj navedenih časov za kemično in fizikalno stabilnost zdravila po rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml viala iz natrijevega stekla (*soda-lime glass*) tipa II z 20 mm zamaškom iz butilne gume prevlečenim s filmom, zatesnjena s kombinirano zaporko iz aluminija-plastike.

Velikosti pakiranja: 1, 10 in 100 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Cefazolin Qilu je sterilni prašek, ki ga je treba pred uporabo pri bolniku rekonstituirati. Volumen vehikla potreben za raztapljanje, je odvisen od načina uporabe.

Dodajte priporočeni volumen raztopine za rekonstitucijo in dobro pretresite, dokler se vsebina vial popolnoma ne raztopi. Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite le bistro raztopine, ki ne vsebujejo delcev.

Raztopino zdravila Cefazolin Qilu pripravite neposredno pred injiciranjem.

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

Intramuskularna injekcija

Zdravilo Cefazolin Qilu 1 g se običajno raztopi v 2,5 ml vode za injekcije (približno 330 mg/ml) ali v 4 ml 0,5 % raztopine lidokaina (približno 250 mg/ml). Vialo pretresite, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Dobljeno raztopino injicirajte kot globoko intramuskularno injekcijo.

Intravenska uporaba

Intravensko injiciranje

Zdravilo Cefazolin Qilu 1 g je treba počasi injicirati v trajanju 3 do 5 minut (nikoli v manj kot 3 minutah) neposredno v veno ali intravensko linijo tekoče infuzije.

Preglednica za rekonstitucijo za intravensko injiciranje

Vsebnost na vialo	Minimalen volumen vehikla, ki ga je treba dodati	Približna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Intravenska infuzija

Zdravilo Cefazolin Qilu 1 g je mogoče dajati neposredno v veno, bodisi v obliki stalne infuzije ali intermitentne infuzije.

Zdravilo Cefazolin Qilu 1 g se raztopi v 2,5 ml vode za injiciranje. Po rekonstituciji raztopino cefazolina razredčite s 50 ml do 100 ml ene izmed naslednjih združljivih raztopin:

- raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopina Ringerjevega laktata s 50 mg/ml (5 %) glukoze,
- 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopine glukoze,
- Ringerjeva raztopina,
- 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze in 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida (ali 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopine natrijevega klorida s 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze ali 2 mg/ml (0,2 %) raztopine natrijevega klorida s 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze),
- raztopina Ringerjevega laktata,
- voda za injiciranje s 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopine invertnega sladkorja,
- voda za injekcije.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40
planta 8, 28046-Madrid
Španija

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

H/24/03078/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 3. 2026