

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefazolin MIP Pharma 2 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2 096,72 mg kefatsoliinatriumia vastaten 2 000 mg kefatsoliinia.

Yksi injektiopullo sisältää 101,6 mg natriumia vastaten 4,4 mmol.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cefazolin MIP Pharma-valmistetta käytetään seuraavien, kefatsoliinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon:

- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- luu- ja nivelinfektiot.

Perioperatiivinen profylaksia: Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa on kohonnut anaerobisten patogeeniin aiheuttamien infektioiden riski, esimerkiksi kolorektaalisisissa leikkauksissa, suositellaan yhdistelmähoitoa soveltuvan anaerobeja vastaan vaikuttavan lääkkeen kanssa.

Kefatsoliinin käyttö on rajoitettava tapauksiin, joissa tarvitaan parenteraalista hoitoa.

Aiheuttavan organismin herkkyys hoitoon tulisi testata (jos mahdollista), vaikkakin hoito voidaan aloittaa ennen kuin tulokset ovat saatavissa.

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden oikeasta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa riippuvat infektion sijainnista ja vaikeudesta sekä kliinisistä ja bakteriologisista muutoksista.

Aikuiset ja nuoret (yli 12-vuotiaat ja \geq 40 kg:n painoiset)

- Herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot: 1–2 g kefatsoliinia päivässä 2–3 samankokoiseen annokseen jaettuna.
- Kohtalaisen herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot: 3–4 g kefatsoliinia päivässä 3–4 samankokoiseen annokseen jaettuna.

Vaikeissa infektioissa voidaan antaa enintään 6 g päivässä kolmessa tai neljässä samankokoisessa annoksessa (yksi annos 6 tai 8 tunnin välein).

Annostusta koskevat erityissuositukset

Perioperatiivinen profylaksia

- Postoperatiivisen infektion estämiseksi kontaminoituneessa tai mahdollisesti kontaminoituneessa leikkauksessa suositeltu annos on 1 g kefatsoliinia 30–60 minuuttia ennen leikkausta
- Pitkien leikkausten (vähintään kaksi tuntia) aikana lisäksi 0,5–1 g kefatsoliinia.

- Jos antoa jatketaan leikkauksen jälkeen, on noudatettava virallisia kansallisia ohjeita.

On tärkeää, että (1) preoperatiivinen annos annetaan juuri (30–60 minuuttia) ennen leikkauksen alkua, jotta seerumissa ja kudoksissa on asianmukainen antibioottitaso leikkauksen aloitusviillon aikana, ja (2) että kefatsoliini annetaan tarvittaessa sopivin välein leikkauksen aikana riittävän antibioottitason takaamiseksi silloin, kun altistuminen infektiivisille organismeille on suurimmillaan.

Aikuispotilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset, joilla on munuaisten vajaatoiminta, saattavat tarvita pienemmän annoksen yliannostuksen välttämiseksi.

Tämä pienempi annos voidaan määrittää veripitoisuuksien perusteella. Jos se ei ole mahdollista, voidaan annostus määrittää kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Kefatsoliinilla tapahtuva ylläpitohoito potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	Seerumin kreatiniini [mg/dl]	Annostus
≥ 55	≤ 1,5	Normaali annos ja normaali annostusväli
35–54	1,6–3,0	Normaali annos, 8 tunnin välein
11 - 34	3.1 - 4.5	Puolet normaalista annoksesta 12 tunnin välein
≤ 10	≥ 4.6	Puolet normaalista annoksesta 18–24 tunnin välein

Hemodialyysipotilaiden hoitosuunnitelma riippuu dialyysiolosuhteista.

Pediatriset potilaat:

Herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot

Suosittelut päiväannos on 25–50 mg / painokilo jaettuna kahdesta neljään samankokoiseen annokseen (yksi annos 6, 8 tai 12 tunnin välein).

Kohtalaisen herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot

Suosittelut enimmäisannos on 100 mg / painokilo jaettuna kolmeen tai neljään samankokoiseen annokseen (yksi annos 6 tai 8 tunnin välein).

Keskokset ja alle kuukauden ikäiset imeväiset

Kefatsoliinin käyttöä keskosilla ja alle kuukauden ikäisillä imeväisillä ei suositella, sillä käyttöturvallisuutta näillä potilailla ei ole varmistettu. Katso myös kohta 4.4.

Ohjeet pediatriin annosteluun

Yhden injektiopullon sisältö (2 000 mg kefatsoliinia) liuotetaan 10 ml:aan yhteensopivaa liuotinta (eli pitoisuudeksi tulee noin 200 mg/ml). Seuraavaan taulukkoon on merkitty kulloinkin käytettävä liuosmäärä ja annoksen suuruus milligrammoissa.

Vaihtoehtoisesti annos voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona käyttäen kohdassa 6.6 kuvattua laimennettua liuosta (10 mg/ml).

Ruumiinpaino	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Jaettu annos 12 tunnin välein 25 mg / painokilo päivässä	63 mg 0,3 ml	125 mg 0,65 ml	188 mg 0,95 ml	250 mg 1,3 ml	313 mg 1,55 ml
Jaettu annos 8 tunnin välein 25 mg / painokilo päivässä	42 mg 0,2 ml	85 mg 0,4 ml	125 mg 0,65 ml	167 mg 0,85 ml	208 mg 1,05 ml
Jaettu annos 6 tunnin välein 25 mg / painokilo päivässä	31 mg 0,15 ml	62 mg 0,3 ml	94 mg 0,45 ml	125 mg 0,65 ml	156 mg 0,8 ml
Jaettu annos 12 tunnin välein 50 mg / painokilo päivässä	125 mg 0,65 ml	250 mg 1,3 ml	375 mg 1,9 ml	500 mg 2,5 ml	625 mg 3,15 ml
Jaettu annos 8 tunnin välein 50 mg / painokilo päivässä	83 mg 0,4 ml	166 mg 0,85 ml	250 mg 1,3 ml	333 mg 1,65 ml	417 mg 2,1 ml

Jaettu annos 6 tunnin välein 50 mg / painokilo päivässä	63 mg 0,3 ml	125 mg 0,65 ml	188 mg 0,95 ml	250 mg 1,3 ml	313 mg 1,55 ml
Jaettu annos 8 tunnin välein 100 mg / painokilo päivässä	167 mg 0,85 ml	333 mg 1,7 ml	500 mg 2,5 ml	667 mg 3,5 ml	833 mg 4,15 ml
Jaettu annos 6 tunnin välein 100 mg / painokilo päivässä	125 mg 0,65 ml	250 mg 1,3 ml	375 mg 1,9 ml	500 mg 2,5 ml	625 mg 3,15 ml

Lapsipotilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapset (kuten aikuiset) saattavat tarvita pienemmän annoksen yliannostuksen välttämiseksi.

Tämä pienempi annos voidaan määrittää veripitoisuuksien perusteella. Jos se ei ole mahdollista, annostus voidaan määrittää seuraavien ohjeiden mukaan.

Lapsille, joilla on keskivaikea vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–20 ml/min), riittää 25 % normaalista päiväannoksesta jaettuna annoksiin 12 tunnin välein.

Lapsilla, joilla on vaikea vajaatoiminta (kreatiniini 20–5 ml/min), riittää 10 % normaalista päiväannoksesta annettuna 24 tunnin välein.

Kaikki mainitut ohjeet pätevät alkuannoksen jälkeen.

Katso myös kohta 4.4.

lääkkäät potilaat:

Annosta ei tarvitse säätää iäkkäillä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali.

Antotapa

Cefazolin MIP Pharma 2 g voidaan antaa hitaalla laskimonsisäisellä injeksiolla tai laskimonsisäisellä infuusiolla.

Valmistukseen käytettävän liuottimen määrä riippuu antotavasta.

Lääkevalmisteen valmistamista ennen sen antamista koskevat ohjeet, ks. kohta 6.6.

Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu infektion vaikeudesta sekä kliinisistä että bakteriologisista muutoksista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefatsoliinille.

Potilaat, joilla on todettu yliherkkyys kefalosporiinantibioteille.

Vaikea yliherkkyshistoria (kuten anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibakteerisille aineille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Tunnetun penisilliinien tai muiden beetalaktaamiantibiotoittien yliherkkyyden kohdalla huomiota on kiinnitettävä mahdolliseen ristiherkkyyteen (katso kohta 4.3).

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibakteeristen aineiden kohdalla, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Vakavien yliherkkyysreaktioiden kohdalla kefatsoliinihoito on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukaiset ensiaputoimet.

Ennen hoidon aloittamista on tarkastettava potilaan mahdollinen vaikea yliherkkyysreaktioiden historia kefatsoliinille, muille kefalosporiineille tai muuntotyypisille beetalaktaamiaineille. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kefatsoliinia potilaille, joilla on ei-vaikea yliherkkyys muille beetalaktaamiaineille.

Kefatsoliinia on annettava vain erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on allergisia reaktioita (kuten allerginen nuha tai keuhkoastma), koska riski vakavalle yliherkkyysreaktiolle kasvaa.

Kefatsoliinin käytön yhteydessä on raportoitu antibakteeriseen aineeseen liittyvää pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeus saattaa vaihdella lievästä hengenvaaralliseen.

Tämä diagnoosi on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia kefatsoliinin annon aikana tai sen seurauksena (katso kohta 4.8). Kefatsoliinihoidon keskeyttämistä ja erityishoidon antoa *Clostridium difficile* -sairauteen on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Pediatriinen käyttö: Koska riittäviä kokemuksia ei ole vielä saatavilla, Cefazolin MIP Pharma 2 g:aa ei saa antaa vastasyntyneille ja vauvoille ensimmäisen elinkuukauden aikana.

Varotoimet

Kefatsoliinin akkumulaatio on otettava huomioon potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta alle 55 ml/min glomerulusfiltraatiolla. Siksi annosta on pienennettävä vastaavasti tai annostusväliä pidennettävä (katso kohta 4.2).

Kefatsoliinin käyttöön potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, voi liittyä kouristuksia.

Protrombiiniajan pitenemistä saattaa esiintyä potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai huono ravitsemustila, potilailla, jotka saavat pitkäkestoista antimikrobihoitoa, ja potilailla, joilla on aiemmin määritetty antikoagulanttihoito. Kyseisillä potilailla protrombiiniajan pitenemistä on valvottava kefatsoliinihoidon aikana, koska se voi erittäin harvoissa tapauksissa aiheuttaa plasmaattisia veren hyytymissairauksia (katso kohdat 4.5 ja 4.8). Siksi INR-arvo (International Normalized Ratio) on mitattava säännöllisesti potilailla, joilla on hemorragiaa aiheuttava sairaus (kuten gastrointestinaalinen haavauma), sekä potilailla, joilla esiintyy koagulointiin liittyviä ongelmia (peritty: esim. hemofilia, hankittu: esim. parenteraalisen ruokinnan, aliravitsemuksen, maksan tai munuaisen toimintahäiriön tai trombositopenian kautta, lääkkeiden aiheuttama: esim. hepariini tai muut oraaliset antikoagulantit). K-vitamiinin korvaushoitoa (10 mg viikossa) voidaan käyttää tarvittaessa.

Pitkäaikainen ja toistuva anto voi johtaa resistenttien organismien liikakasvuun. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektio, on ryhdyttävä vastaaviin toimenpiteisiin.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Harvoissa tapauksissa ei-entsymaattinen virtsan sokerikoe ja Coombsin testi voivat antaa virheellisiä positiivisia tuloksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 101,6 mg natriumia per 2 000 mg:n annos, joka vastaa 5,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Kefalosporiinit saattavat erittäin harvoissa tapauksissa aiheuttaa verenvuotoa (katso kohta 4.4). Samanaikaisen oraalisen antikoagulantin (kuten warfariinin tai hepariinin) käytön aikana korkeina annoksina koagulointiparametreja on seurattava.

K1-vitamiini

Jotkin kefalosporiinit, kuten kefamandoli, kefatsoliini ja kefotetaani, voivat häiritä K1-vitamiinin metabolismia erityisesti K1-vitamiinin puutostiloissa. Tämä saattaa edellyttää K1-vitamiinin täydennystä.

Probenesidi

Virtsan erittymistä munuaisissa estävän vaikutuksen vuoksi probenesidin anto johtaa korkeampaan pitoisuuteen ja pidempään kefatsoliinin pysyvyyteen veressä.

Amoniglykosidit/diureetit

Ei voida poissulkea, että kefatsoliini tehostaa aminoglykosidien ja nopeasti vaikuttavien diureettien (kuten furosemidin) nefrotoksista vaikutusta. Siksi munuaisten toimintaa on valvottava näiden lääkeaineiden samanaikaisen hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kefatsoliini kulkeutuu alkioon/sikiöön istukan kautta. Kefatsoliinin käytöstä ihmisillä ei ole riittävästi kokemusta. Varotoimenä kefatsoliinia tulisi käyttää raskauden aikana vain hyötyjen/riskien huolellisen arvioinnin jälkeen erityisesti raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Imetys

Kefatsoliini erittyy äidinmaitoon alhaisina pitoisuuksina, ja siksi sitä tulisi käyttää vain hyötyjen/riskien huolellisen arvioinnin jälkeen. Rintaruokinnassa olevalla lapsella voi esiintyä ripulia ja limakalvojen sieni-infektiota, minkä seurauksena imetys saatetaan joutua keskeyttämään. Mahdollinen herkistys on otettava huomioon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kefatsoliinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajamiseen ja koneiden käyttöön.

4.8 Haittavaikutukset

Annoksesta ja hoidon kestosta riippuen potilailla odotetaan esiintyvän yksi tai useampia alla mainituista haittavaikutuksista.

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Infektiot		Suun sienitulehdus (pitkäaikainen käyttö)	Sukupuolielinten hiivatulehdus (monoliaasi), vaginiitti	
Veri ja imukudos			Veren glukoosipitoisuuden nousu tai lasku (hyperglykemia tai hypoglykemia). Leukopeniaa, granulosytopeniaa, neutropeniaa, trombosytopeniaa, leukosytoosia, granulosytoosia, monosytoosia, lymfosytopeniaa, basofiliaa ja eosinofiliaa on havaittu verimäärässä. Nämä vaikutukset ovat harvinaisia ja palautuvia.	Seurauksena koagulaatio- eli veren hyytymissairauksia ja verenvuotoa. Näille sivuvaikutuksille alttiita ovat potilaat, joilla on K-vitamiinin puutos tai muu verenhyytymistekijä, tai potilaat, jotka saavat keinoravintoa, joilla on riittämätön ruokavalio, heikentynyt maksan ja munuaisten toiminta tai trombosytopenia, ja potilaat, joilla on verenvuotoa aiheuttavia häiriöitä tai sairauksia (kuten hemofilia, vatsa- ja pohjukaissuolihaava) . Katso myös kohdat 4.4 ja 4.5. Laskenut hemoglobiini ja/tai hematokriitti,

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1,000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
				anemia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia ja hemolyyttinen anemia.
Immuunijärjestelmä		Punavihoittuma, monimuotoinen punavihoittuma, eksanteema, urtikaria, verisuonten, nivelten tai limakalvojen (angioödeema) palautuva paikallinen permeabiliteetti, lääkkeen aiheuttama kuume ja interstitiaalinen keuhkokuume tai pneumoniitti.	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä.	Anafylaktinen sokki, kurkunpään turpoaminen ja ilmateiden kaventuminen, nopea sydämen syke, hengitysvaikeudet, laskenut verenpaine, turvonnut kieli, peräaukon kutina, sukupuolielinten kutina, kasvojen turvotus.
Hermosto		Kohtaukset (potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hoito vääränkokoisilla annoksilla).	Huimaus, pahoinvointi, uupumus. Painajaiset, huimaus, yliaktiivisuus, hermostuneisuus tai ahdistus, unettomuus, uneliaisuus, heikkous, kuumat aallot, värinäköhäiriöt, sekavuus ja epileptogeeninen aktiivisuus.	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, yskä, nuha.	
Ruoansulatuselimistö	Ruoka- haluttomuus, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Nämä oireet ovat yleensä kohtalaisia ja poistuvat usein hoidon aikana tai sen jälkeen.			Pseudo- membranoottinen koliitti (katso kohta 4.4)
Maksa ja sappi			AST:n, ALT:n seerumi- pitoisuuksien, gamma GT:n, bilirubiinin ja/tai LDH:n ja alkalisen	

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1,000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
			fosfataasin väliaikainen nousu, ohimenevä hepatiitti, ohimenevä kolestaattinen keltaisuus.	
Munuaiset ja virtsatiet			Nefrotoksisuus, interstitiaalinen nefriitti, määrittämätön nefropatia, proteinuria, ohimenevä veren ureatyyppiarvon (BUN) nousu yleensä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla potentiaalisesti nefrotoksisilla lääkkeillä.	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu ja toisinaan kovettuma lihaksensisäisessä injektiokohdassa	Laskimonsisäinen anto voi aiheuttaa tromboflebiittia.		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireita ovat päänsärky, huimaus, parestesia, keskushermoston agitaatio, myoklonia ja kouristukset.

Myrkytystapauksessa on käytettävä poistumista nopeuttavia menetelmiä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Kefatsoliini voidaan hemodialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ensimmäisen polven kefalosporiini.
ATC-koodi: J01DB04.

Kefatsoliini on ensimmäisen polven bakterisidinen kefalosporiinantibiotti parenteraaliseen antoon.

Kefalosporiinit estävät soluseinän synteesin (kasvuajan aikana), mikä aiheuttaa penisilliiniä sitovan proteiinin (PBP), kuten transpeptidaasin, eston. Tuloksena on bakterisidinen vaikutus.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Kefalosporiineille tärkeimmän farmakokineettis-farmakodynaamisen indeksin, joka korreloituu in vivo -tehoon, on osoitettu olevan prosenttiosuus annosvälistä, jonka sitoutumaton pitoisuus pysyy kefatsoliinin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella yksittäisissä kohdelajeissa (ts. %T>MIC).

Resistenssimekanismit

Resistenssi kefatsoliinille voi johtua jostakin seuraavista mekanismeista:

- Beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio. Kefatsoliinin vakaas grampositiivisten bakteerien penisilliinaasia kohtaan on erittäin korkea, mutta vain alhainen plasmidikoodattuja beetalaktamaaseja, kuten laajakirjoisia beetalaktamaaseja tai AmpC-tyypin kromosomikoodattuja beetalaktamaaseja, kohtaan.
- Vähentynyt PBP-affiniteetti kefatsoliinille. Pneumokokkien ja muiden streptokokkien hankittu resistenssi on aiheutunut penisilliiniä sitovien proteiinien modifikaatioista mutaatioprosessin seurauksena. Metisilliinille (oksailliini) resistentti stafylokokki johtuu vähentyneellä kefatsoliiniaffiniteetillä varustetun lisä-PBP:n muodostumisesta.
- Riittämätön kefatsoliinin tunkeutuminen gramnegatiivisten bakteerien ulomman soluseinän läpi voi johtaa riittämättömään PBP:n estoon.
- Kefatsoliini voidaan kuljettaa ulos solusta ulosvirtauspumulla.

Osittainen tai täydellinen kefatsoliinin ristiresistanssi ilmenee muiden kefalosporiinin ja penisilliinin kanssa.

Rajat

Pienimpien estävien pitoisuuksien (MIC) rajat EUCASTin (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 11.2.2013) mukaan ovat:

Laji	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	Huomautus ^A	Huomautus ^A
Streptococcus (ryhmä A, B, C, G)	Huomautus ^B	Huomautus ^B
Viridans-ryhmän streptokokit	< 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
FK/FD (ei lajikohtaiset) rajat	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

^A Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille johdetaan kefoksitiinin herkkyydestä muille kuin keftatsidiimille, kefiksiimille ja keftibuteenille, joilla ei ole rajoja ja joita ei tule käyttää stafylokokki-infektioihin. Jotkin metisilliinille resistentit *S. aureus* -bakteerit ovat herkkiä keftaroliinille.

^B Beetalaktamaasien herkkyys *streptokokki*-ryhmille A, B, C ja G johtuu penisilliiniherkkyydestä.

Mikrobiologinen herkkyys

Seuraavassa taulukossa kliinisesti merkittävät patogeenit on luokiteltu herkiksi tai resistenteiksi *in vitro*- ja *in vivo* -tietojen perusteella. Kefatsoliini on tehokas joitakin lajeja vastaan *in vitro*, mutta ei kliinisesti. Siksi kyseiset lajit on luokiteltu tässä resistenteiksi.

Valittujen lajien hankittu resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja eri aikoina. Siksi paikalliset tiedot resistenssistä ovat toivottavia erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on kysyttävä asiantuntijan neuvoa, jos kefatsoliinin teho on kyseenalainen resistenssin paikallisen esiintyvyyden vuoksi. Erityisesti vaikeiden infektioiden kohdalla tai hoidon epäonnistuesssa on teetettävä mikrobiologinen diagnoosi sekä mikro-organismien tunnistus ja sen herkkyys kefatsoliinille.

Yleensä herkät lajit

Grampositiivinen aerobi

Staphylococcus aureus (herkkä metisilliinille)

Lajit, joissa hankittu resistenssi saattaa tuottaa ongelmia

Grampositiivinen aerobi

Ryhmän A, B, C ja G beetahemolyyttinen streptokokki

Staphylococcus epidermidis (herkkä metisilliinille)

Streptococcus pneumoniae

Gramnegatiivinen aerobi
Haemophilus influenzae

Luontaisesti resistentit organismit

Grampositiivinen aerobi
Staphylococcus aureus, resistentti metisilliinille

Gramnegatiivinen aerobi
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kefatsoliini annetaan parenteraalisesti. Lihaksensisäisenä injektiona annetun 500 mg:n jälkeen suurimmat saadut seerumitasot noin tunnin kuluttua olivat 20–40 mikrogrammaa/ml. 1 g:n annon jälkeen suurimmat saadut seerumitasot olivat 37–63 mikrogrammaa/ml. Terveillä aikuisilla suoritetussa tutkimuksessa, jossa kefatsoliinia annettiin yhdellä jatkuvalla laskimonsisäisellä infuusiolla 3,5 mg/kg:n annoksina yhden tunnin ajan (noin 250 mg) ja sen jälkeen 1,5 mg/kg seuraavien kahden tunnin ajan (noin 100 mg), kolmannella tunnilla saatiin vakaa, noin 28 mikrogrammaa/ml:n seerumipitoisuus. Seuraavassa taulukossa on osoitettu kefatsoliinin keskimääräinen seerumipitoisuus 1 g:n laskimonsisäisellä injektioilla annetun kerta-annoksen jälkeen.

Seerumipitoisuus (µg/ml) 1 g:n laskimonsisäisellä annolla					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Jakautuminen

Kefatsoliinia sitoutuu plasmaproteiineihin 70–86 %. Jakautumismäärä on noin 11 l / 1,73 m². Kun kefatsoliinia annettiin potilaille ilman sappitiehyiden estoa, antibioottitasot 90–120 minuuttia annon jälkeen olivat yleensä korkeampia kuin seerumin antibioottitasot. Sitä vastoin tapauksissa, joissa oli esto, antibioottipitoisuudet sapessa olivat paljon seerumitasoja alhaisemmat. Hoitoannoksen antamisen jälkeen potilailla, joilla oli tulehtuneet aivokalvot, mitattiin serebrospinaalinsteessä vaihtelevia kefatsoliinipitoisuuksia 0–0,4 mikrogrammaa/ml. Kefatsoliini läpäisee helposti tulehtuneen synoviaalikalvon, ja nivelissä saatu antibioottipitoisuus vastaa seerumitasoja.

Biotransformaatio

Kefatsoliini ei metabolisoidu.

Eliminaatio

Seerumin puoliintumisaika on noin 1 tunti 35 minuuttia. Kefatsoliini erittyy mikrobiologisesti aktiivisessa muodossa virtsaan. Noin 56–89 % lihaksensisäisestä 500 mg:n annoksesta erittyy ensimmäisten kuuden tunnin aikana, 80 – lähes 100 % erittyy 24 tunnin aikana. Lihaksensisäisen 500 mg:n ja 1 g:n annoksen jälkeen taso virtsassa saattaa olla 500–4 000 µg / ml. Kefatsoliini poistuu seerumista pääasiassa glomerulusfiltraatiolla, renaalipuhdistuma on 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kefatsoliinin akuutti toksisuus on alhainen. Laskimonsisäisesti annettuna LD50 rotilla on 2 400–3 700 mg/painokilo. Eri eläinlajeilla (rotta, koira) suoritetuissa kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä toksisista vaikutuksista. Koirilla havaittiin kuitenkin toistuvasta lihaksensisäisestä annosta johtuva lihasvaurio. Kaneilla suoritetuissa renaalitoksisuustutkimuksissa havaittiin kefatsoliinin alhainen nefrotoksinen potentiaali. Mutageenisuus- tai eläinkokeita kefatsoliinin tuumorigeenisestä potentiaalista ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei havaittu kefatsoliinin teratogeenisiä vaikutuksia. Hedelmällisyystutkimuksissa ja peri- ja postnataalisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu viitteitä kefatsoliinin haittavaikutuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kefatsoliini ei sovi yhteen seuraavien aineiden kanssa: amikasiinidisulfaatti, amobarbitaalinatrium, bleomysiinisulfaatti, kalsiumgluseptaatti, kalsiumglukonaatti, simetidiinihydrokloridi, kolistimetaattinatrium, erytromysiinigluseptaatti, kanamysiinisulfaatti, oksitetrasykliinihydrokloridi, pentobarbitaalinatrium, polymyksiini-B-sulfaatti ja tetrasykliinihydrokloridi.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttökuntoon saatetun injektio-/infusioliuoksen kesto aika

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysiologinen stabiilius on 12 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis liuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle..

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tuote toimitetaan 15 ml:n (tyyppi I) ja 100 ml:n (tyyppi II) värittömissä lasipulloissa, jotka on suljettu klorobutylikumitulpalla ja sinetöity repäistävällä alumiinisuojuksella, valkoisena tai lähes valkoisena jauheena.

Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektio-pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus

Katso lisämäärät ja liuospitoisuudet kullekin antoreitille taulukosta, josta saattaa olla hyötyä tarvittaessa osittaisia annoksia.

Laskimonsisäinen injektio

Kuiva-aine (jauhe) liuotetaan vähintään 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, fysiologista natriumkloridiliuosta (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Laskimonsisäisen injektion valmistustaulukko

Sisältö/pullo	Lisättävän vähimmäismäärä	liuottimen	Keskimääräinen pitoisuus
2 g	10 ml		200 mg/ml

Kefatsoliini injektoidaan hitaasti 3–5 minuutin aikana. Liuosta ei saa missään tapauksessa injektoida alle kolmessa minuutissa. Tämä tulee tehdä suoraan suoneen tai letkuun, josta potilas saa laskimonsisäisen liuoksen.

Yli 1g:n kerta-annokset tulee antaa 30-60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon..

Laskimonsisäinen infuusio

Kuiva-aine (jauhe) liuotetaan 8 ml:aan injektiovettä ja laimennetaan 50–100 ml:aan yhteensopivalla liuottimella. Infuusioliuos voidaan valmistaa lisäämällä liuotin suoraan injektiopulloon.

Laimennustaulukko laskimonsisäiseen infuusioon

Sisältö/pullo	Valmistus	Laimennus	Keskimääräinen pitoisuus
	Lisättävän liuottimen vähimmäismäärä	Lisättävän liuottimen määrä	
2 g	8 ml	50 ml - 100 ml	34 mg/ml - 19 mg/ml

Jos tarvitaan pienempiä annoksia, suositellaan käytettävän puolet käyttökuntoon saatetusta liuksesta (noin 4 ml, jossa on 1 g kefatsoliinia, eli puolet injektiopullon sisällöstä), johon lisätään yhteensopivaa liuotinta niin, että saadaan 100 ml liuosta (jonka pitoisuus on noin 10 mg/ml) Tarvittava määrä tätä liuosta voidaan antaa potilaalle määritetyn ajan aikana.

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos.

Valmis liuos on kirkasta ja väritään vaalean keltaista, ja se on suojattava valolta.

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasmuodostuksen ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä käytännössä ole hiukkasia.

Käyttövalmis liuos on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksa
Puhelin +49 (0) 6842 9609 0
Faksi +49 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29965

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.02.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.08.2018