

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 2 096,72 mg kefatsoliinatriumia vastaten 2 000 mg kefatsoliinia.
Yksi injektio-pullo 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 kolorektaalisisä 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 ≥ 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 erityis-suositukset

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.

Ke fatsoliinilla 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).

Keskoset 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.

Ikäkkäät potilaat:

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

Antotapa

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

Valmistukseen käytettävän luottimen 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 kefalosporiinantibiooteille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Tunnetun penisilliinien tai muiden beetalaktaamiantibioottien yliherkkyyden kohdalla huomiota on kiinnitettävä mahdolliseen ristiherkyyteen (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.

Pediatrinen 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 munuaisten toimintahäiriön tai trombosytopenian 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 laboratoriotuloksiin

Harvoissa tapauksissa ei-entsyymaattinen 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 HedeImällisyys, 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 sieninfektioita, 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 (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥ 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	Seurauksena koagulaatio- eli veren hyytymissairauksia ja verenvuotoa. Näille sivuvaikutuksille alttiita ovat potilaat, joilla on K-vitamiinin puutos tai muu verenhiyytymistekijä, tai potilaat, jotka saavat keinoravintoa, joilla on riittämätön ruokavalio, heikentynyt maksan

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)
			ovat harvinaisia ja palautuvia.	ja munuaisten toiminta tai trombositopenia, ja potilaat, joilla on verenvuotoa aiheuttavia häiriöitä tai sairauksia (kuten hemofilia, vatsa- ja pohjukaissuolihaava). Katso myös kohdat 4.4 ja 4.5. Lasketut hemoglobiini ja/tai hematokriitti, 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 ilmäteiden kaventuminen, nopea sydämen syke, hengitysvaikeudet, lasketut 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.	

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)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, yskä, nuha.	
Ruoansulatuselimi stö	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 fosfataasin väliaikainen nousu, ohimenevä hepatiitti, ohimenevä kolestaattinen keltaisuus.	
Munuaiset ja virtsatiet			Nefrotoksisuus, interstitiaalinen nefriitti, määrittämätön nefropatia, proteinuria, ohimenevä veren ureatyyppiärvon (BUN) nousu yleensä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla potentiaalisesti nefrotoksisilla lääkkeillä.	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu ja toisinaan kovettuma lihaksensisäise ssä injektiokohdas sa	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 [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

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 kefalosporiinantibiootti 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 korreloitu 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 vakaus grampositiivisten bakteerien penisillinaasia 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 (oksisilliini) 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 ulosvirtauspumpulla.

Osittainen tai täydellinen kefatsoliinin ristiresistanssi ilmenee muiden kefalosporiinien ja penisilliinien 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 penisilliinierkkyydestä.

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 hankitun 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 epäonnistussa on teetettävä mikrobiologinen diagnoosi sekä mikro-organismien tunnistus ja sen herkkyys kefatsoliinille.

Yleensä herkkä 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 Farmakokineetiikka

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 suoritettussa 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 injeksiolla 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. Mutageenisyyso- 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, amobarbitaalinaatrium, bleomysiinisulfaatti, kalsiumgluseptaatti, kalsiumglukonaatti, simetidiinihydrokloridi, kolistimetaattinaatrium, erytromysiinigluseptaatti, kanamysiinisulfaatti, oksitetrasykliinihydrokloridi, pentobarbitaalinaatrium, 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-/infuusio-liuoksen kesto aika

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysiologinen stabiilius on 12 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisesti 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 klorobutyylimuuttipallalla ja sinetöity repäistävällä alumiinisuojausella, 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 liuottimen vähimmäismäärä	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 injektiovetä ja laimennetaan 50–100 ml:aan yhteensopivalla liuottimella. Infuusio-liuos voidaan valmistaa lisäämällä liuotin suoraan injektio-pulloon.

Laimennustaulukko laskimonsisäiseen infuusion

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 liuoksesta (noin 4 ml, jossa on 1 g kefatsoliinia, eli puolet injektio-pullon 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 värittään 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

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.12.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefazolin MIP Pharma 2 g, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 2 096,72 mg cefazolinnatrium motsvarande 2 000 mg cefazolin.

En injektionsflaska innehåller 101,6 mg natrium motsvarande 4,4 mmol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cefazolin MIP Pharma är avsett för behandling av följande infektioner som orsakas av mikroorganismer som är känsliga för cefazolin

- Infektioner i hud och mjukdelar
- Infektioner i ben och leder

Perioperativ profylax. Vid kirurgiska operationer med förhöjd risk för infektioner med anaeroba patogener, t.ex. kolorektal kirurgi, rekommenderas en kombination med ett lämpligt läkemedel som är verksamt mot anaerober.

Användningen av cefazolin ska begränsas till fall där parenteral behandling är nödvändig.

Den förorsakande organismens känslighet för behandlingen ska testas (om möjligt), men terapi kan påbörjas innan resultaten finns tillgängliga.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen och administreringsättet beror på var infektionen finns och på dess svårighetsgrad samt på de bakteriologiska fynden och det kliniska förloppet.

Vuxna och ungdomar (över 12 års ålder och \geq 40 kg kroppsvikt)

- Infektioner som orsakats av känsliga mikroorganismer: 1 g-2 g cefazolin per dag uppdelat på 2-3 lika doser.
- Infektioner som orsakats av måttligt känsliga mikroorganismer: 3 g-4 g cefazolin per dag uppdelat på 3-4 lika doser.

För allvarliga infektioner kan doser på upp till 6 g per dag administreras, uppdelat på tre eller fyra lika stora doser (en dos var 6:e eller 8:e timme).

Särskilda doseringsrekommendationer

Perioperativ profylax

- För att förebygga postoperativ infektion i samband med kontaminerad eller potentiellt kontaminerad kirurgi är de rekommenderade doserna 1 g cefazolin 30-60 minuter före operation.
- Vid tidskrävande kirurgiska ingrepp (2 timmar eller mer), ytterligare 0,5-1 g cefazolin under ingreppet.
- Förlängd administrering efter det kirurgiska ingreppet ska ha stöd i nationella officiella riktlinjer.

Det är viktigt att 1) den preoperativa dosen ges precis (30 min till 1 timme) före operationens början så att adekvata antibiotikainivåer föreligger i serum och vävnader vid den tidpunkt då det första kirurgiska snittet utförs; och 2) cefazolin, om nödvändigt, administreras med lämpliga intervall under operationen för att säkerställa tillräckliga antibiotikainivåer vid de tillfällen då den största exponeringen för infektiösa organismer förväntas.

Vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Vuxna med nedsatt njurfunktion kan behöva en lägre dos för att undvika överdosering.

Denna lägre dos kan avgöras genom fastställande av blodnivåerna av Cefazolin. Om detta inte är möjligt kan doseringen av kreatininclearance fastställas.

Underhållsterapi med cefazolin hos patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin (mg/dl)	Dosering
≥ 55	≤ 1,5	Normal dos och normalt doseringsintervall
35-54	1,6-3,0	Normal dos var 8:e timme.
11-34	3,1-4,5	Hälften av den normala dosen var 12:e timme
≤ 10	≥ 4,6	Hälften av den normala dosen var 18:e-24:e timme

För hemodialyspatienter beror behandlingsschemat på dialysförhållandena.

Pediatrik population:

Infektioner som orsakas av känsliga mikroorganismer

En dos på 25-50 mg/kg kroppsvikt uppdelad på två till fyra lika stora doser per dag rekommenderas (en dos var 6:e, 8:e eller 12:e timme).

Infektioner som orsakas av måttligt känsliga mikroorganismer

En dos på upp till 100 mg/kg kroppsvikt uppdelad på tre eller fyra lika stora doser per dag rekommenderas (en dos var 6:e eller 8:e timme).

Prematurer och spädbarn yngre än 1 månad

Säkerhet för prematurer och spädbarn yngre än 1 månad har inte fastställts och därför, rekommenderas inte användningen av Cefazolin för dessa patienter. Se även avsnitt 4.4.

Riktlinjer för pediatrik dosering

Innehållet i en injektionsflaska (2000 mg cefazolin) löses upp i 10 ml lämplig lösning för injektion, se avsnitt 6.6 (d.v.s. en koncentration på ca 200 mg/ml). Den volym av denna lösning som ska användas i respektive fall anges i nedanstående tabell tillsammans med dosen i mg.

Alternativt kan dosen ges som intravenös infusion med hjälp av den utspädda lösning (10 mg/ml) som beskrivs i avsnitt 6.6.

Kroppsvikt	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Uppdelad dos var 12:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 8:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 6:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 12:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 8:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 6:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 8:e timme vid 100 mg/kg kroppsvikt per dag	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
Uppdelad dos var 6:e timme vid 100 mg/kg kroppsvikt per dag	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

Pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

Barn med nedsatt njurfunktion kan (liksom vuxna) behöva en lägre dos för att undvika överdosering. Denna lägre dos kan avgöras genom fastställande av blodnivåerna av Cefazolin. Om detta inte är möjligt kan dosering med ledning av kreatininclearance bestämmas i enlighet med följande riktlinjer.

För barn med måttlig nedsättning (kreatininclearance 40-20 ml/min) är 25 % av den normala dagliga dosen, uppdelad på doser var 12:e timme, tillräckligt.

För barn med allvarlig nedsättning (kreatininclearance 20-5 ml/min) är 10 % av den normala dagliga dosen, som ges var 24:e timme, tillräckligt.

Alla dessa riktlinjer gäller efter en initial startdos.

Se även avsnitt 4.4.

Äldre patienter:

För äldre patienter med normal njurfunktion krävs ingen dosjustering.

Administreringssätt

Cefazolin MIP Pharma 2 g kan administreras som långsam intravenös injektion eller som intravenös infusion efter utspädning.

Den volym utspädningsmedel som ska användas för beredningen beror på administreringssättet.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Behandlingstid

Behandlingstiden beror på infektionens svårighetsgrad samt på de bakteriologiska fynden och det kliniska förloppet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cefazolin.

Patienter med känd överkänslighet mot cefalosporiner.

Historik av allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot alla andra typer av antibakteriella medel med betalaktam (penicillin, monobaktamer och karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

I fall av någon känd överkänslighet mot penicillin eller annan betalaktamantibiotika, ska man vara uppmärksam på eventuell korskänslighet (se avsnitt 4.3).

Liksom för alla antibakteriella medel med betalaktam har allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats. I fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefazolin omedelbart avbrytas och lämpliga nödgärder måste vidtas. Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas huruvida patienten har en historik av allvarliga överkänslighetsreaktioner mot cefazolin, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av medel med betalaktam. Försiktighet ska vidtas om cefazolin ges till patienter med historik av lindrig överkänslighet mot andra medel med betalaktam.

Cefazolin ska endast administreras med särskild försiktighet till patienter med allergisk reaktivitet (t.ex. allergisk rinit eller bronkialastma) eftersom risken för allvarlig överkänslighetsreaktion är förhöjd.

Pseudomembranös kolit förknippad med antibakteriella medel har rapporterats vid användning av cefazolin och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Denna diagnos ska övervägas för patienter med diarré under eller strax efter administrering av cefazolin (se avsnitt 4.8). Avbrott i terapin med cefazolin och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Pediatrik användning: Eftersom det saknas tillräcklig erfarenhet får Cefazolin MIP Pharma 2 g inte användas för nyfödda och spädbarn under den första levnadsmånaden.

Försiktighet

I fall av njursvikt med glomerulär filtreringshastighet under 55 ml/min måste en ackumulering av cefazolin beaktas. Därför måste doseringen sänkas i motsvarande grad eller så måste doseringsintervallet förlängas (se avsnitt 4.2).

För patienter med nedsatt njurfunktion kan användningen av cefazolin vara förknippad med kramper.

Förlängd koaguleringsstid kan uppträda hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller hos undernärda patienter, liksom hos patienter som undergår en långvarig antimikrobiell terapi samt patienter som tidigare stabiliserats på behandling med antikoagulantia. För dessa patienter måste förlängningen av koagulationstiden övervakas under behandling med cefazolin eftersom den i mycket sällsynta fall kan orsaka plasmatiska blodkoaguleringsjukdomar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Därför måste INT (International Normalised Ratio) mätas med jämna mellanrum hos patienter med sjukdomar som kan orsaka blödningar (t.ex. gastrointestinala sår) liksom hos patienter med koagulationsdefekter (ärflika: t.ex. hemofili; förvärvade: t.ex. genom parenteral matning, rubbad lever- eller njurfunktion eller trombocytopeni; orsakade av läkemedel, t.ex. av heparin eller andra orala antikoagulantia). Om nödvändigt kan vitamin K (10 mg per vecka) användas i stället.

Långvarig och upprepad administrering kan leda till tillväxt av resistent organismer. Om det uppstår superinfektioner under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Inverkan på laborietester

I sällsynta fall kan det icke-enzymatiska urinsockertestet och Coombs test visa falska positiva resultat.

Detta läkemedel innehåller 101,6 mg natrium per 2 000 mg dos, motsvarande 5,1% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikoagulantia

Cefalosporiner kan i mycket sällsynta fall orsaka blödningsstörningar (se 4.4) Under samtidig användning med orala antikoagulantia (t.ex. warfarin eller heparin) i höga doser ska koagulationsparametrarna övervakas.

Vitamin K1

Vissa cefalosporiner som cefamandol, cefazolin och cefotetan kan orsaka störningar i K1-metabolismen, särskilt i fall av brist på vitamin K1. Detta kan kräva komplettering med K1-vitamin.

Probenecid

På grund av dess hämmande effekt på njurdiures framkallar administreringen av probenicid en högre koncentration och en längre retentionstid för cefazolin i blodet.

Aminoglykosider/diuretika

Det kan inte uteslutas att cefazolin intensifierar den nefrotoxiska effekten av aminoglykosider och snabbverkande diuretika (t.ex. furosemid). Därför ska njurfunktionen kontrolleras under samtidig behandling med dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cefazolin når fram till embryot/fostret via moderkakan. Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användningen av cefazolin till människor. Som en försiktighetsåtgärd ska cefazolin endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning, särskilt under de tre första månaderna av graviditeten.

Amning

Cefazolin utsöndras i modersmjölk i låga koncentrationer och därför ska det endast användas efter noggrann nytta/riskbedömning. Diarré och svampinfektion i slemhinnorna kan uppträda hos det ammade spädbarnet, så att amningen kan behöva avbrytas. Möjligheten till sensibilisering ska beaktas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cefazolin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Beroende på dosen och behandlingens varaktighet förväntas patienterna drabbas av en eller flera av nedanstående negativa reaktioner.

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Infektioner och infestationer		Oral candidos (långvarig användning)	Genital candidainfektion (monoliasis), vaginit	
Blodet och lymfsystemet			Höjning eller sänkning av blodsockernivån (hyperglykemi eller hypoglykemi). Leukopeni, granulocytopeni, neutropeni, trombocytopeni, leukocytos, granulocytos, monocytos, lymfocytopeni, basofili och eosinofili har observerats vid blodkroppsräkningar. Dessa effekter är	Rubbad blodkoagulation och blödning som följd. Särskilt utsatta för risken för dessa biverkningar är patienter med brist på K-vitamin eller andra blodkoagulationsfaktorer, eller patienter som går på artificiell diet, olämplig diet, med nedsatt lever- och njurfunktion, trombocytopeni samt patienter med störningar eller

Systemorganklass	Vanliga ($\geq 1/100$ till < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
			sällsynta och reversibla.	sjukdomar som orsakar blödning (t.ex. hemofili, magsår och sår i tolvfingertarmen). Se även avsnitten 4.4 och 4.5. Sänkt hemoglobin och/eller hematokrit, anemi, agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni och hemolytisk anemi.
Immunsystemet		Erytem, erythema multiforme, exantem, urtikaria, reversibel lokal permeabilitet hos blodkärlen, lederna eller slemhinnorna (angioödem), läkemedelsframkallad feber och interstitiell pneumoni eller pneumonit.	Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom.	Anafylaktisk chock, svullen larynx med förträngning av luftvägarna, ökad puls, andtäppa, sjunkande blodtryck, svullen tunga, anal pruritus, genital pruritus, ansiktsödem.
Centrala och perifera nervsystemet		Attacker (hos patienter med njursvikt om doserna är olämpligt höga).	Yrsel, illamående, utmattningsmardrömmar, svindel, hyperaktivitet, nervositet eller oro, sömnlöshet, dåsighet, svaghet, blodvallningar, stört färgseende, förvirring och epileptogen aktivitet.	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Utgjutning i lungsäcken, bröstsmärtor, dyspné eller respiratorisk distress, hosta, rinit.	
Magtarmkanalen	Minskad aptit, diarré, illamående och kräkningar. Dessa symptom är vanligen			Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
	måttliga och försvinner ofta under eller efter behandlingen.			
Lever och gallvägar			Tillfällig ökning av serumkoncentrationerna av AST, ALT, gamma GT, bilirubin och/eller LDH och alkalint fosfat, övergående hepatit, övergående kolestatisk gulsot.	
Njurar och urinvägar			Nefrotoxicitet, interstitiell nefrit, diffus nefropati, proteinuria, tillfällig ökning av blodureakväve (BUN), vanligen hos patienter som samtidigt behandlas med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel.	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta på stället där den intramuskulära injektionen ges, ibland med förhårdnad.	Intravenös administrering kan orsaka tromboflebit.		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplats: www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering är huvudvärk, yrsel, parestesi, centralnervösa agitation, myokloni och konvulsioner.

I fall av förgiftning ska eliminationspåskyndande åtgärder vidtas. Något specifikt motgift finns inte. Cefazolin kan hemodialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: första generationens cefalosporin.
ATC-kod: J01DB04.

Cefazolin är ett bakteriedödande cefalosporinantibiotikum av första generationen för parenteral administrering.

Cefalosporiner hämmar cellväggssyntes (i tillväxtstadiet) genom att blockera penicillinbindande proteiner (PBP) som transpeptidaser. Resultatet är en baktericid verkan.

PK/PD-förhållande

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetisk-farmakodynamiska indexet som korrelerar med in vivo-verkan visat sig vara den procentandel av doseringsintervallet vid vilken den obundna koncentrationen förblir högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av cefazolin för enskilda målarter (d.v.s. % T>MIC).

Resistensmekanismer

Resistens mot cefazolin kan bero på någon av följande mekanismer:

- Inaktivering genom betalaktamaser: cefazolin har hög stabilitet mot penicillinaser av grampositiva bakterier, men endast låg stabilitet mot plasmidkodade betalaktamaser, t.ex. betalaktamaser med utvidgat spektrum eller kromosomalt kodade betalaktamaser av AmpC-typ.
- Minskad affinitet hos PBP till cefazolin: den förvärvade resistensen hos pneumokocker och andra streptokocker orsakas av förändringar av PBP:erna på grund av mutationer. Resistensen hos meticillin-(oxacillin-)resistenta stafylokocker beror på bildandet av en extra PBP med lägre affinitet med cefazolin.
- Otillräcklig penetrering av cefazolin genom den yttre cellväggen hos gramnegativa bakterier kan leda till ett otillräckligt hämmande av PBP:erna.
- Cefazolin kan transportas ut ur cellen genom effluxpumpar.

Det föreligger en partiell eller total korsresistens hos cefazolin med andra cefalosporiner och penicilliner.

Brytpunkter

Brytpunkterna för minsta hämmande koncentration (MIC) enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2013-02-11) är

Art	känslig	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmärkning ^A	Anmärkning ^A
Streptokockgrupperna A, B, C och G	Anmärkning ^B	Anmärkning ^B
Streptokocker ur viridansgruppen	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
PK/PD (ej artrelaterade)-brytpunkter	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

^A Slutsats om stafylokockers känslighet mot cefalosporiner kan dras av cefoxitinkänsligheten, med undantag av ceftazidim, cefixim och ceftibuten som inte har brytpunkter och som inte ska användas för stafylokockinfektioner. Några meticillinresistenta *S. aureus* är känsliga mot ceftarolin.

^B Slutsatser om känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G kan dras av känsligheten mot penicillin.

Mikrobiologisk känslighet

Denna tabell visar kliniskt relevanta patogener klassificerade som känsliga eller resistenta på grundval av data *in vitro* och *in vivo*. Cefazolin är verksamt mot vissa arter *in vitro* men inte kliniskt, och därför klassificeras dessa arter här som resistenta.

Prevalensen i fråga om den förvärvade resistensen kan variera geografiskt och med tiden för de valda arterna och lokal information är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertis rådfrågas då den lokala prevalensen i fråga om resistens är sådan att effektiviteten hos cefazolin är diskutabel. Särskilt vid allvarliga infektioner eller misslyckad terapi ska en mikrobiologisk diagnos ställas med identifiering av mikroorganismen och dess känslighet mot cefazolin.

Allmänt känsliga arter

Aeroba grampositiva

Staphylococcus aureus (meticillin känslig)

Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva

Betahemolytiska streptokocker i grupp A, B, C och G.

Staphylococcus epidermidis (meticillin känslig)

Streptococcus pneumoniae

Aeroba gramnegativa

Haemophilus influenzae

Naturligt resistenta organismer

Aeroba grampositiva

Staphylococcus aureus, meticillinresistent

Aeroba gramnegativa

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cefazolin administreras parenteralt. Efter administrering av 500 mg intramuskulär injektion var de maximala serumnivåer som uppnåddes efter cirka en timme 20-40 mikrogram/ml. Efter administrering av 1 g uppnåddes maximala serumnivåer på 37-63 mikrogram/ml. I en studie på friska vuxna med kontinuerlig intravenös infusion av cefazolin med doser på 3,5 mg/kg under en timme (ca 250 mg) följt av 1,5 mg/kg under de följande två timmarna (ca 100 mg) påvisades en stabil serumkoncentration på ca 28 mikrogram/ml under den tredje timmen. Nedanstående tabell visar den genomsnittliga serumkoncentrationen av cefazolin efter intravenös injektion av en enkel dos på 1 g.

Serumkoncentration (µg/ml) efter intravenös administrering av 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distribution

Cefazolin till 70-86 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 11 l/1,73 m². När cefazolin administrerades till patienter utan obstruktion i gallgången var antibiotikanivåerna 90-120 minuter efter administrering i allmänhet högre än antibiotikanivåerna i serumet. Omvänt, där obstruktioner förelåg var koncentrationerna av antibiotika i gallan mycket lägre än serumnivåerna. Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med inflammerade meninger uppmättes koncentrationer av cefazolin i ryggmärgsvätskan som varierade från 0 till 0,4 mikrogram/ml. Cefazolin kan lätt passera genom inflammerade synovialmembran och antibiotikakoncentrationen i lederna liknar serumnivåerna.

Biotransformation

Cefazolin metaboliseras inte.

Eliminering

Serumets halveringstid är ungefär 1 timme och 35 minuter. Cefazolin avsöndras i mikrobiologiskt aktiv form i urinen. Ungefär 56-89 % av en intramuskulär dos på 500 mg avsöndras under de sex första timmarna, 80 % till nästan 100 % avsöndras inom 24 timmar. Efter intramuskulär administrering av 500 mg och 1 g kan urinnivåerna uppgå till 500-4 000 µg/ml. Cefazolin avlägsnas från serumet huvudsakligen genom glomerulär filtrering, njurclearance är 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos cefazolin är låg. Vid intravenös applikation är LD50 hos råttor 2 400-3 700 mg/kg kroppsvikt. Studier av kronisk toxicitet hos olika djurarter (råtta, hund) visade inga tecken på toxiska effekter. Emellertid observerade muskelskada hos hundar vid upprepad intramuskulär administrering. Studier av njurtoxicitet på kaniner visade på en låg nefrotoxisk potential hos cefazolin. Mutagenicitets- eller djurförsöksstudier av den tumörframkallande potentialen hos cefazolin finns inte tillgängliga. Djurförsök har inte visat tecken på teratogena effekter av cefazolin. Fertilitetsstudier och studier på peri- och postnatal toxicitet har inte visat tecken på skadliga effekter av cefazolin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Cefazolin är inkompatibelt med amikacindisulfat, amobarbitalnatrium, bleomycinsulfat, kalciumglukoheptonat, kalciumglukonat, cimetidinhydroklorid, kolistimetatnatrium, erytromyngluceptat, kanamycinsulfat, oxytetracyklinhydroklorid, pentobarbitalnatrium, polymyxin B-sulfat och tetracyklinhydroklorid.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet för den beredda lösningen för injektioner/infusioner

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den beredda lösningen är 12 timmar vid 25°C och 24 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten tillhandahålls i färglösa injektionsflaskor på 15 ml (typ I) och 100 ml (typ II) som är förslutna med en klorobutylgummipropp, förseglad med ett snäpplock av aluminium, och som innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

Förpackningar med 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningen

För varje administreringsväg, se tabellen för tillsättning av volymer och lösningskoncentrationer. Den kan vara till hjälp då bråkdelar av doser erfordras.

Intravenös injektion

Det torra pulvret löses upp i minst 10 ml vatten för injektionsvätskor, fysiologisk koksaltlösning (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Beredningstabell för intravenös injektion

Innehåll per injektionsflaska	Minsta mängd spädningsvätska som ska tillsättas	Ungefärlig koncentration
2 g	10 ml	200 mg/ml

Cefazolin MIP Pharma 2 g ska injiceras långsamt under tre till fem minuter. Under inga omständigheter ska lösningen injiceras under mindre än 3 minuter. Detta ska göras direkt i venen eller i den slang som patienten får intravenös lösning genom.

Enstaka doser över 1 g bör ges som intravenös infusion under 30 till 60 minuter.

Intravenös infusion

Det torra pulvret löses upp i 8 ml vatten för injektionsvätskor och spädes till 50-100 ml med kompatibel spädningsvätska. För infusioner kan pulvret beredas med spädningsvätskan direkt i injektionsflaskan.

Utspädningsstabell för intravenös infusion

Innehåll per injektionsflaska	Beredning	Utspädnings	Ungefärlig koncentration
	Minsta mängd spädningsvätska som ska tillsättas	Mängd spädningsvätska som ska tillsättas	
2 g	8 ml	50 ml - 100 ml	34 mg/ml - 19 mg/ml

Om mindre doser behövs rekommenderas det att använda hälften av den beredda lösningen (cirka 4 ml med 1 g cefazolin, d.v.s. hälften av injektionsflaskans innehåll) och att lägga till en kompatibel spädningsvätska till en slutlig volym på 100 ml (resulterande koncentration cirka 10 mg/ml). Erforderlig mängd av denna utspädda lösning kan sedan administreras till patienten under den föreskrivna tiden.

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Följande spädningsvätskor är lämpliga för beredning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Den beredda lösningen är klar, ljusgul och ska skyddas mot ljus.

Som för alla parenterala läkemedel ska lösningen kontrolleras visuellt efter partiklar och missfärgningar innan det administreras. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Den beredda lösningen är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Telefon 0049 (0) 6842 9609 0
Fax 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29965

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-02-13
Förnyat godkännande: 2018-12-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-17