

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefazolin MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 2096,72 mg cefazolinnatrium tilsvarende 2000 mg cefazolin.

Ett hetteglass inneholder 101,6 mg natrium, tilsvarende 4,4 mmol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefazolin MIP er indisert for behandling av følgende infeksjoner forårsaket av cefazolin-følsomme mikroorganismer

- Hud- og bløtdelsinfeksjoner
- Bein- og leddinfeksjoner

Perioperativ profylakse. For kirurgiske operasjoner med økt risiko for infeksjoner med anaerobe patogener, f.eks. kolorektal kirurgi, anbefales en kombinasjon med et passende stoff med aktivitet mot anaerobe bakterier.

Bruken av cefazolin bør begrenses til de tilfeller hvor parenteral behandling er nødvendig.

Den forårsakende organismens følsomhet for behandlingen bør utprøves (hvis mulig), selv om behandlingen kan startes før resultatene er tilgjengelige.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen, så vel som administrasjonsmåten, er avhengig av stedet og alvorlighetsgraden av infeksjonen, og den kliniske og bakteriologiske fremgangen.

Voksne og ungdom (over 12 år og $\geq$ 40 kg kroppsvekt)

- Infeksjoner forårsaket av følsomme mikroorganismer: 1 g - 2 g cefazolin per dag, oppdelt i 2 til 3 like doser.
- Infeksjoner forårsaket av moderat følsomme mikroorganismer: 3 g - 4 g cefazolin per dag, oppdelt i 3 til 4 like doser.

For alvorlige infeksjoner, kan doser på opptil 6 g per dag administreres i tre eller fire like doser (én dose hver 6. eller 8. time).

Spesielle doseringsanbefalinger

Perioperativ profylakse

- For å forebygge postoperativ infeksjon ved kontaminert eller potensielt kontaminert kirurgi, er anbefalte doser: 1 g cefazolin 30 - 60 minutter før operasjonen

- Ved tilfelle av lengre kirurgiske inngrep (2 timer eller mer), ytterligere 0,5 - 1 g cefazolin i løpet av inngrepet.
- Langvarig fortsettelse av administrering utover det kirurgiske inngrepet bør støttes av nasjonale offisielle retningslinjer.

Det er viktig at (1) den preoperative dosen gis rett før (30 min. til 1 time) operasjonen begynner, slik at tilstrekkelige antibiotiske nivåer er tilstede i serum og vev ved tidspunktet for det første kirurgiske innsnittet, og (2) cefazolin administreres, om nødvendig, med passende mellomrom under operasjonen for å gi tilstrekkelige nivåer av antibiotikumet ved forventede øyeblikk av størst eksponering for infektive organismer.

Voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Voksne med nedsatt nyrefunksjon kan trenge en lavere dose for å unngå overlapping.

Denne lavere dosen kan veiledes ved å fastslå blodnivåer. Hvis dette ikke er mulig kan doseringen av kreatinin-clearance fastsettes.

Vedlikeholdsbehandling med cefazolin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kreatinin-clearance [ml/min]	Serumkreatinin [mg/dl]	Dosering
≥ 55	≤ 1,5	Normal dose og normalt doseringsintervall
35 - 54	1,6 – 3,0	Normal dose, hver 8. time
11 - 34	3,1 – 4,5	Halvparten av den normale dosen hver 12. time
≤ 10	≥ 4,6	Halvparten av den normale dosen hver 18. - 24. time

Hos hemodialysepasienter, avhenger behandlingsplanen av dialyseforholdene.

Pediatrik populasjon:

Infeksjoner forårsaket av følsomme mikroorganismer

En dose på 25-50 mg / kg kroppsvekt, fordelt på to til fire like store doser per dag anbefales (én dose hver 6., 8. eller 12. time).

Infeksjoner forårsaket av moderat følsomme mikroorganismer

En dose på opptil 100 mg / kg kroppsvekt, fordelt på tre eller fire like doser anbefales (en dose hver 6. eller 8. time).

Premature og spedbarn yngre enn 1 måned

Da sikkerheten ved bruk hos premature og spedbarn yngre enn en måned ikke er fastsatt, anbefales ikke bruk av Cefazolin hos disse pasientene. Se også pkt. 4.4.

Retningslinjer for pediatrik dosering

Innholdet av ett hetteglass (2000 mg cefazolin) løses opp i 10 ml av et kompatibelt oppløsningsmiddel (dvs. konsentrasjon på ca. 200 mg/ml). Det respektive volumet av denne oppløsningen som skal brukes er angitt i følgende tabell i tillegg til dosen i mg.

Alternativt kan dosen gis som intravenøs infusjon ved å bruke den fortynnede oppløsningen (10 mg/ml) som beskrevet i pkt. 6.6.

Kroppsvekt	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Fordelt dose hver 12. time på 25 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 8. time på 25 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 6. time på 25 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 12. time på 50 mg / kg kroppsvekt 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

Fordelt dose hver 8. time på 50 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 6. time på 50 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 8. time på 100 mg / kg kroppsvekt 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
Fordelt dose hver 6. time på 100 mg / kg kroppsvekt 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

Pediatriiske pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Barn med nedsatt nyrefunksjon (som voksne) kan trenge en lavere dose for å unngå overlapping. Denne lavere dosen kan veiledes ved å fastslå blodnivåer. Hvis dette ikke er mulig kan doseringen av kreatinin-clearance fastsettes etter følgende retningslinjer.

Hos barn med moderat nyrefunksjon (kreatinin-clearance 40-20 ml / min), er 25 % av den normale daglige dosen fordelt på doser hver 12. time tilstrekkelig.

Hos barn med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin 20-5 ml / min) vil 10 % av normal daglig dose, gitt hver 24. time, være tilstrekkelig.

Alle disse retningslinjene er gyldige etter en innledende startdose.

Se også pkt. 4.4.

Eldre pasienter:

Hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon er ingen dosejustering nødvendig.

Administrasjonsmåte

Cefazolin MIP 2 g kan administreres ved langsom intravenøs injeksjon eller ved intravenøs infusjon etter fortynning.

Mengden av fortynningsmiddel som skal anvendes for rekonstituering er avhengig av administrasjonsmåten. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Varighet av behandlingen

Varigheten av behandlingen avhenger av alvorligheten av infeksjonen så vel som av den kliniske og bakteriologiske fremgangen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for cefazolin.

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor cefalosporinantibiotika.

Sykehistorie av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor en hvilken som helst annen type betalaktam antibakterielt middel (penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Ved tilfelle av enhver kjent overfølsomhet overfor penicillin eller andre betalaktamantibiotika, må det tas hensyn til mulig kryssfølsomhet (se pkt. 4.3).

Som med alle antibakterielle betalaktam-midler, er alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner rapportert. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, må behandlingen med cefazolin avbrytes umiddelbart og tilstrekkelige krisetiltak må initieres.

Før behandlingsstart bør det fastslås om pasienten har en sykehistorie med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor cefazolin, overfor andre cefalosporiner eller overfor noen annen form for betalaktam-middel. Forsiktighet bør utvises dersom cefazolin gis til pasienter med en sykehistorie med overfølsomhetsreaksjoner som ikke er alvorlige, overfor andre betalaktam-midler.

Cefazolin bør kun administreres med spesiell forsiktighet til pasienter med allergisk reaktivitet (f.eks. allergisk rhinitt eller bronkialastma) da faren for en alvorlig overfølsomhetsreaksjon er økt.

Antibakteriell middel-forbundet pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av cefazolin og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Denne diagnosen bør vurderes hos pasienter med diaré under eller etter administrasjon av cefazolin (se pkt. 4.8). Seponering av behandling med cefazolin og administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Pediatrisk bruk: Da det hittil ikke finnes tilstrekkelige erfaringer, må Cefazolin MIP 2 g ikke brukes hos nyfødte og babyer i første levemåned.

Forsiktighetsregler

Ved tilfelle av en renal insuffisiens med glomerulær filtreringshastighet under 55 ml/min, må en opphopning av cefazolin tas i betraktning. Derfor må doseringen reduseres tilsvarende, eller doseringsintervallet må forlenges (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bruk av cefazolin være forbundet med anfall.

Forlenget protrombintid kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller dårlig ernæringsstatus, samt hos pasienter som får en langvarig kur av antimikrobiell behandling, og pasienter som tidligere er stabilisert på antikoagulasjonsbehandling. Hos disse pasientene må forlengelsen av protrombintid overvåkes ved behandling med cefazolin, siden det svært sjelden kan føre til plasmatiske blodkoagulasjonssykdommer (se pkt. 4.5 og 4.8). Derfor skal INR (Internasjonal Normalisert Ratio) måles jevnlig hos pasienter med sykdommer som kan forårsake blødninger (f.eks. gastrointestinale sår), samt hos pasienter med koagulasjonsdefekter (arvet: f.eks. hemofili; ervervet: f.eks. ved parenteral ernæring, underernæring, unormal lever- eller nyrefunksjon, eller trombocytopeni; forårsaket av legemidler: f.eks. av heparin eller andre orale antikoagulanter). Vitamin K kan erstattes (10 mg per uke) om nødvendig.

Langvarig og gjentatt administrering kan føre til overvekst av resistente organismer. Dersom superinfeksjon oppstår under behandling må egnede tiltak tas.

Virkninger i laborietester

Ved sjeldne tilfeller kan den ikke-enzymatiske urinsukkertesten og Coombs-testen vise falske positive resultater.

Dette legemidlet inneholder 101,6 mg natrium per 2000 mg dose. Dette tilsvarer 5,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulanter

Cefalosporiner kan svært sjelden føre til blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av orale antikoagulanter (for eksempel warfarin eller heparin) i høye doser bør koagulasjonsparametrene overvåkes.

Vitamin K1

Noen cefalosporiner, som cefamandol, cefazolin og cefotetan, kan forårsake forstyrrelser i metabolismen av vitamin K1, spesielt i tilfeller av vitamin K1-mangel. Dette kan kreve vitamin K1-tilskudd.

Probenecid

På grunn av sin inhibitoriske virkning på den renale diuresen, induserer administreringen av probenecid en høyere konsentrasjon og en lengre retensjonstid for cefazolin i blodet.

Aminoglykosider/Diuretika

Det kan ikke utelukkes at cefazolin forsterker den nefrotoksiske effekten av aminoglykosider og hurtigvirkende diuretika (f.eks. furosemid). Derfor bør nyrefunksjonen kontrolleres under samtidig behandling med disse medikamentene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cefazolin når embryoet/fosteret via placenta. Det er ikke tilstrekkelig erfaring innen human bruk av cefazolin. Som en forholdsregel, bør cefazolin kun brukes under graviditet etter nøye nytte/risiko-vurdering, spesielt i første trimester av svangerskapet.

Amming

Cefazolin utskilles i morsmelk i lave konsentrasjoner, og bør derfor kun benyttes etter nøye nytte/risiko-vurdering. Diaré og soppinfeksjon i slimhinner kan oppstå hos diende spedbarn, slik at det kan være nødvendig å avslutte amming. Muligheten for sensitivisering bør tas i betraktning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cefazolin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Avhengig av dosen og varigheten av behandlingen, er pasienter forventet å oppleve en eller flere av bivirkningene nevnt nedenfor.

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1000$)	Svært sjeldne (< $1/10\ 000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Oral candidiasis (langvarig bruk).	Genital candidiasis (monoliasis), vaginitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Økning eller reduksjon i blodglukose-konsentrasjon (hyperglykemi eller hypoglykemi). Leukopeni, granulocytopeni, nøytropeni, trombocytopeni, leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopeni, basofili og eosinofili ble observert i blodverdier. Disse effektene er sjeldne og reversible.	Koagulasjons-forstyrrelser (blodlevring) og blødning som konsekvens. Det er risiko for disse bivirkningene hos pasienter med mangel på vitamin K eller andre blodkoagulasjons-faktorer, eller hos pasienter som får kunstig ernæring, utilstrekkelig kosthold, har nedsatt lever- og nyrefunksjon, trombocytopeni og pasienter med lidelser eller sykdommer som forårsaker blødninger (f.eks., hemofili, duodenal- og magesår). Se også pkt. 4.4 og 4.5. Redusert hemoglobin og/eller hematokrit, anemi,

Organklassesytem	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
				agranulocytose, aplastisk anemi, pancytopeni og hemolytisk anemi.
Forstyrrelser i immunsytemet		Erytem, erythema multiforme, eksantem, urtikaria, reversibel lokal permeabilitet av blodårer, ledd eller slimhinner (angioødem), legemiddelindusert feber og interstitiell pneumoni eller pneumonitt	Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom.	Anafylaktisk sjokk, hevelse i strupehodet med innsnevring av luftveiene, økt hjerterefrekvens, kortpustethet, fallende blodtrykk, hoven tunge, pruritus ani, genital pruritus, ansiktsødem.
Nevrologiske sykdommer		Anfall (pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med upassende høye behandlede doser).	Svimmelhet, malaise, fatigue. Mareritt, vertigo, hyperaktivitet, nervøsitet eller angst, søvnløshet, døsighet, svakhhet, hetetokter, forstyrret fargesyn, forvirring og epileptogen aktivitet.	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pleuraeffusjon, brystsmerter, dyspné eller pustevansker, hoste, rhinitt.	
Gastrointestinale sykdommer	Tap av appetitt, diaré, kvalme og oppkast. Disse symptomene er vanligvis moderate og forsvinner ofte i løpet av eller etter behandling.			Pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier			Midlertidig økning i serum- konsentrasjonen av ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubin og/eller LD og alkalisk fosfatase, forbigående hepatitt, forbigående kolestatisk gulsott.	

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrotoksisitet, interstitiell nefritt, udefinert nefropati, proteinuri, midlertidig økning i blodureanitrogen (BUN) vanligvis hos pasienter som samtidig behandles med andre potensielt nefrotoksiske legemidler.	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på stedet for intramuskulær injeksjon, noen ganger med indurasjon	Intravenøs administrasjon kan forårsake tromboflebitt.		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er hodepine, svimmelhet, parestesi, sentralnervesystemtilstander som uro, myokloni og kramper.

I tilfelle av forgiftning, er elimineringsakselererende tiltak angitt. En spesifikk motgift finnes ikke. Cefazolin kan bli hemodialysert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: førstegenerasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01DB04.

Cefazolin er et baktericidalt cefalosporin-antibiotika av den første generasjonen for parenteral administrering.

Cefalosporiner hemmer celleveggsyntese (i vekstfasen) ved å blokkere penicillinbindende proteiner (PBP), som transpeptidaser. Resultatet er en baktericidal handling.

PK/PD-forhold

For cefalosporiner har den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeksen som korrelerer med *in vivo*-effektivitet vist seg å være den prosentandelen av doseringsintervallet som den ubundne konsentrasjonen holder seg over den minimale inhibitoriske konsentrasjonen (MIC) av cefazolin for de enkelte arter (dvs. % T> MIC).

Mekanismer for resistens

Resistens mot cefazolin kan være grunnet en av følgende mekanismer:

- Inaktivering av betalaktamaser: Cefazolin har høy stabilitet overfor penicillinaser av gram-positive bakterier, men kun lav stabilitet overfor plasmid-kodede betalaktamaser, f.eks. betalaktamaser med ekstendert spektrum eller kromosom-kodede betalaktamaser av AmpC-type.
- Penicillin-bindingsproteinene (PBP'er) reduserte affinitet til cefazolin: den ervervede resistensen til pneumokokker og andre streptokokker er forårsaket av modifikasjoner av PBP'ene grunnet mutasjoner. Resistensen til methicillin (oksacillin)-resistente stafylokokker skyldes dannelsen av et ekstra PBP med en lavere affinitet til cefazolin.
- Utilstrekkelig inntrengning av cefazolin gjennom den ytre celleveggen til gramnegative bakterier kan føre til en utilstrekkelig inhibering av PBP'ene.
- Cefazolin kan transporteres utenfor cellen gjennom effluks-pumper.

Det er delvis eller total kryssresistens til cefazolin med andre cefalosporiner og penicilliner.

Brytningspunkter

Brytningspunktene for de minimale hemmende konsentrasjonene (MIC) i henhold til EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2013-02-11) er

Arter	følsom	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	Merknad ^A	Merknad ^A
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	Merknad ^B	Merknad ^B
Viridans gruppe streptokokker	< 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
PK/PD (ikke artsrelatert) brytningspunkter	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

^A Følsomhet av stafylokokker overfor cefalosporiner er avledet fra følsomheten av cefoksitin, med unntak for ceftazidim, cefixim og ceftibuten som ikke har brytningspunkter og ikke bør brukes mot stafylokokkinfeksjoner. Noen meticillin-resistente *S. aureus* er følsomme for ceftarolin.

^B Betalaktam-følsomheten for streptokokk-gruppene A, B, C og G er avledet fra penicillin-følsomhet.

Mikrobiologisk følsomhet

Tabellen nedenfor viser klinisk relevante patogener klassifisert som følsomme eller resistente på grunnlag av *in vitro* og *in vivo* data. Cefazolin er effektivt mot noen arter *in vitro*, men ikke klinisk, derfor er disse artene klassifisert her som resistente.

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør ekspertråd søkes når den lokale forekomsten for resistens er slik at effekten av cefazolin er tvilsom. Spesielt i tilfelle av alvorlige infeksjoner eller svikt i terapi bør en mikrobiologisk diagnose, inkludert identifikasjon av mikroorganismen og dens mottakelighet for cefazolin, utføres.

Arter som vanligvis er følsomme

Gram-positiv aerobe

Staphylococcus aureus (meticillin-følsom)

Arter som kan ha problemer med ervervet resistens

Gram-positiv aerobe

Gruppe A, B, C og G beta-hemolytiske streptokokker

Staphylococcus epidermidis (meticillin-følsom)

Streptococcus pneumoniae

Gram-negativ aerobe

Haemophilus influenzae

Naturlig resistente organismer

Gram-positiv aerobe

Staphylococcus aureus, meticillin-resistent

Gram-negativ aerobe
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Cefazolin administreres parenteralt. Etter administrasjon av 500 mg intramuskulær injeksjon, var de maksimale serumnivåene oppnådd etter omtrent en time 20 til 40 mikrogram/ml. Etter administrasjon av 1 g ble maksimale serumnivåer på 37-63 mikrogram/ml oppnådd. I en studie av kontinuerlig intravenøs infusjon av cefazolin hos friske voksne, ved doser på 3,5 mg/kg i en time (ca. 250 mg), etterfulgt av 1,5 mg/kg over de neste to timene (ca. 100 mg), ble en stabil serumkonsentrasjon på ca. 28 mikrogram/ml demonstrert i den tredje timen. Den følgende tabellen viser den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av cefazolin etter intravenøs injeksjon av en enkel dose på 1 g.

Serumkonsentrasjon (µg/ml) etter intravenøs administrasjon av 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 t	2 t	4 t
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distribusjon

Cefazolin for 70 % - 86 % bundet til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er ca. 11 l/1,73 m². Når cefazolin administreres til pasienter uten obstruksjon av gallegangene var de antibiotiske nivåene 90 til 120 minutter etter administrasjon generelt høyere enn de antibiotiske nivåene i serumet. Der obstruksjon eksisterer, derimot, var konsentrasjonen av antibiotika i gallen mye lavere enn i serumnivåene. Etter administrasjon av terapeutiske doser i pasienter med betente hjernehirner ble varierende konsentrasjoner av cefazolin, fra 0 til 0,4 mikrogram/ml, målt i cerebrospinalvæsken. Cefazolin kan lett passere gjennom betente synovialmembraner, og den antibiotiske konsentrasjonen oppnådd i ledd tilsvarer serumnivåene.

Biotransformasjon

Cefazolin er ikke metabolisert.

Eliminasjon

Serumets halveringstid er ca. 1 time og 35 minutter. Cefazolin utskilles i mikrobiologisk aktiv form i urinen. Omtrent 56-89 % av en intramuskulær dose på 500 mg utskilles i de første seks timene, 80 % til nesten 100 % utskilles innen 24 timer. Etter intramuskulær administrasjon av 500 mg og 1 g kan urinnivåene nå 500-4000 µg/ml. Cefazolin er hovedsakelig fjernet fra serumet ved glomerulær filtrasjon, nyre-clearance er 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten til cefazolin er lav. Ved intravenøs bruk er LD50 i rotter 2400-3700 mg/kg kroppsvekt. Studier av kronisk toksisitet i forskjellige dyrearter (rotte, hund) viste ingen tegn på toksiske effekter. Hos hunder ble imidlertid muskelskader ved gjentatt intramuskulær administrasjon observert. Studier på nyretoksisitet hos kaniner viste et lavt nefrotoksisk potensiale av cefazolin. Mutagenisitet eller dyreeksperimentelle studier på det tumorigente potensialet til cefazolin er ikke tilgjengelig. Dyreforsøk viste ingen teratogene effekter av cefazolin. Fertilitetsstudier og studier om peri- og postnatal toksisitet viste ingen tegn på skadelige effekter av cefazolin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Cefazolin er uforlikelig med amikacin disulfat, amobarbital-natrium, bleomycin-sulfat, kalsiumgluceptat, kalsiumglukonat, cimetidin hydroklorid, colistin methat-natrium, erytromycin-glucoseptat, kanamycin-sulfat, oksytetracyclin hydroklorid, pentobarbital-natrium, polymyxin-B-sulfat og tetrasyklinhydroklorid.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet av rekonstituert injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Den kjemiske og fysiske stabiliteten til den tilberedte oppløsningen er 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt oppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Produktet leveres i 15 ml (type I) og 100 ml fargeløse hetteglass (type II) lukket med en klorbutyl gummipropp som er forseglet med et aluminiumsvippelokk, inneholdende et hvitt eller nesten hvitt pulver. Pakninger med 1, 5 og 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av oppløsningen

Se tabellen for summeringsvolumer og løsningskonsentrasjoner for hver administrasjonsmåte. Disse kan komme til nytte når det kreves fraksjonelle doser.

Intravenøs injeksjon

Tørt pulver oppløses i minst 10 ml vann til injeksjonsvæske, fysiologisk natriumkloridoppløsning (0,9 %) eller 5 % glukoseoppløsning.

Tilberedningstabell for intravenøs injeksjon

Innhold per hetteglass	Minimum volum oppløsningsvæske som skal tilsettes	Tilnærmet konsentrasjon
2 g	10 ml	200 mg/ml

Cefazolin skal injiseres langsomt over tre til fem minutter. Ikke i noe tilfelle skal oppløsningen injiseres på under tre minutter. Dette bør gjøres direkte inn i blodåren eller inn i røret der pasienten mottar intravenøs oppløsning.

Enkeltdoser som overstiger 1 g bør gis som intravenøs infusjon over 30 til 60 minutter.

Intravenøs infusjon

Tørt pulver oppløses i 8 ml injeksjonsvæske og fortynnes til 50-100 ml med kompatibelt fortynningsmiddel. For infusjoner kan pulveret rekonstitueres med oppløsningsmidlet direkte i hetteglasset.

Tilberedningstabell for intravenøs infusjon

Innhold per hetteglass	Tilberedning	Fortynning	Tilnærmet konsentrasjon
	Minimum volum oppløsningsvæske som skal tilsettes	Volum av oppløsningsvæske som skal tilsettes	
2 g	8 ml	50 ml - 100 ml	34 mg/ml - 19 mg/ml

Hvis det trengs mindre doser anbefales det å bruke halvparten av den rekonstituerte oppløsningen (ca. 4 ml med 1 g cefazolin, dvs. halvparten av innholdet i hetteglasset) og å tilsette en kompatibel oppløsningsvæske til et sluttvolum på 100 ml (resulterende konsentrasjon på 10 mg/ml). Den nødvendige mengden av den fortynnete oppløsningen kan deretter bli administrert til pasienten over den foreskrevne tiden.

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Følgende oppløsningsmidler er egnet for fremstilling av løsningen:

- vann til injeksjonsvæsker
- 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

Den rekonstituerte oppløsningen er klar, lysegul og bør beskyttes mot lys.

Som med alle parenterale legemidler skal oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal kun brukes hvis oppløsningen er klar og praktisk talt fri for partikler.

Det rekonstituerte produktet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

11-8738

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

06.02.2014 / 19.12.2018

10. OPPDATERINGSDATO

04.02.2019