

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hvert hetteglass inneholder 2 g cefazolin tilsvarende 2,097 g cefazolinnatrium

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass på 2 g inneholder ca. 4.4 mmol (101,2 mg) natrium.

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 er et antibiotikum indisert til behandling av følgende infeksjoner som er forårsaket av cefazolin-følsomme mikroorganismer (se pkt. 5.1) hos voksne og barn eldre enn 1 måned (se pkt. 4.2 og 4.4)

- Hud- og bløtdelsinfeksjoner
- Ben- og leddinfeksjoner
- Perioperativ profylakse

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen er avhengig av sensitiviteten til patogenet (se pkt. 5.1) og alvorlighetsgraden av infeksjonen.

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år med normal nyrefunksjon:

Infeksjoner forårsaket av svært følsomme patogener

Den normale dosen til voksne er 1 g til 2 g per dag, oppdelt i to eller tre like doser, hver 8. eller 12. time.

Infeksjoner forårsaket av mindre følsomme patogener

Den normale dosen er 3 g til 4 g per dag, oppdelt i tre eller fire like doser, hver 6. eller 8. time.

Til alvorlige infeksjoner, kan doser opptil 6 g per dag, fordelt på tre eller fire like doser, hver 6. eller 8. time, administreres.

Perioperativ profylakse

For å forbygge infeksjoner ved kontaminert eller potensielt kontaminert kirurgi, anbefales følgende doser:

- 1 g til 2 g administrert intravenøst, 30 minutter til 1 time før operasjonsstart.
- Ved lengre kirurgiske prosedyrer, 500 mg til 1 g, administrert intravenøst i løpet av inngrepet (administrasjonen skal tilpasses operasjonens varighet).
- 500 mg til 1 g administrert intravenøst hver 6. til 8. time i løpet av en postoperativ periode på 24 timer.

Det er viktig at (1) den preoperative dosen gis 30 minutter til 1 time før operasjonsstart, slik at tilstrekkelige antibiotiske nivåer allerede er til stede i blodserum og vev ved det første kirurgiske snittet; og (2) Cefazolin bør, om nødvendig, administreres med passende intervaller for å gi tilstrekkelige antibiotiske nivåer på tidspunktet for størst eksponering for infektive organismer. Anbefalt doseringsintervall for gjentatte doser er 4 timer fra første preoperative dose. Profylaktisk administrasjon av cefazolin bør vanligvis avbrytes innen 24 timer etter operasjonen. Ved hjertekirurgi kan profylaktisk administrasjon av cefazolin fortsette i 48 timer etter fullført operasjon, avhengig av den kliniske situasjonen.

Voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En passende startdose bør gis. Påfølgende doser bør justeres til graden av nedsatt nyrefunksjon, alvorlighetsgraden av infeksjonen og følsomheten til patogenet.

Vedlikeholdsbehandling med cefazolin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kreatinin-clearance (ml/min)	Serumkreatinin (mg/100 ml)	Total daglig dose	Doseringsintervall
≥ 55	$\leq 1,5$	Normal dose*	Uendret
35 – 54	1,6 – 3,0	Normal dose*	Minst hver 8. time
11 – 34	3,1 – 4,5	Halvparten av den normale dosen	hver 12. time
≤ 10	$\geq 4,6$	En fjerdedel av den normale dosen	hver 18.-24. time

*Daglig dose for voksne med normal nyrefunksjon

Hos dialysepasienter, avhenger doseringen av dialyseforholdene. Se også pkt. 4.4.

Barn ≤ 12 år:

Infeksjoner forårsaket av følsomme patogener

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

Infeksjoner forårsaket av mindre følsomme patogener

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

Premature spedbarn og spedbarn yngre enn 1 måned gamle

Da sikkerheten ved bruk hos premature spedbarn og spedbarn yngre enn 1 måned ikke er fastsatt, anbefales ikke bruk av cefazolin hos disse pasientene. Se også pkt. 4.4.

Retningslinjer for pediatrik dosering

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	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Fordelt dose hver 8. time på 25 mg/kg kroppsvekt per dag:	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Fordelt dose hver 6. time på 25 mg/kg kroppsvekt per dag:	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Fordelt dose hver 12. time på 50 mg/kg kroppsvekt per dag:	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
Fordelt dose hver 8. time på 50 mg/kg kroppsvekt per dag:	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Fordelt dose hver 6. time på 50 mg/kg kroppsvekt per dag:	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Fordelt dose hver 8. time på 100 mg/kg kroppsvekt per dag:	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
Fordelt dose hver 6. time på 100 mg/kg kroppsvekt per dag:	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En passende startdose bør gis. Påfølgende doser bør justeres til graden av nedsatt nyrefunksjon, alvorlighetsgraden av infeksjonen og følsomheten til patogenet.

Hos barn med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 70-40 ml/min) er 60 % av normal daglig dose, fordelt på to doser, gitt hver 12. time, tilstrekkelig.

Hos barn med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40-20 ml/min) er 25 % av normal daglig dose, fordelt på to doser, gitt hver 12. time, tilstrekkelig.

Hos barn med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 20-5 ml/min) er 10 % av normal daglig dose, fordelt på to doser, gitt hver 24. time, tilstrekkelig.

Alle disse retningslinjene gjelder etter administrasjon av en innledende startdose. Se også pkt. 4.4.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon.

Varighet av behandlingen

Varigheten av behandlingen avhenger av sykdomsforløpet.

Administrasjonsmåte

Cefazolin PANPHARMA 2 g administreres ved langsom intravenøs injeksjon (i.v.) eller ved langsom intravenøs infusjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for cefazolin eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.
- Sykehistorie av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor andre antibakterielle midler av betalaktam-typen (f.eks. penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Før behandling igangsettes, må det fastslås at pasienten ikke har vist noen tidligere overfølsomhet etter administrasjon av cefalosporiner, penicilliner eller andre legemidler.

Cefazolin bør administreres med forsiktighet hos pasienter med en tendens til allergi. Kryssallergier mellom penicilliner og cefalosporiner er dokumentert.

Som med alle betalaktamantibiotika, har alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert dødelig utfall blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, må behandlingen med cefazolin umiddelbart avbrytes og tilstrekkelige krisetiltak igangsettes. 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.

Cefazolin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en sykehistorie med tidligere overfølsomhetsreaksjoner, som ikke er alvorlige, overfor andre betalaktamer.

Antibiotika-assosiert pseudomembranøs kolitt

Ved alvorlig og vedvarende diaré må muligheten for antibiotikarelatert pseudomembranøs kolitt vurderes. Denne tilstanden kan være livstruende; behandling med cefazolin bør derfor avsluttes umiddelbart og passende behandling bør settes i gang; antiperistaltiske midler er kontraindisert. Se også pkt. 4.8, Bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør doseringen og/eller doseringsfrekvensen justeres til graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Selv om cefazolin sjelden forårsaker nyresvikt, anbefales det at nyrefunksjonen overvåkes, spesielt hos alvorlig syke pasienter som får maksimale doser og hos pasienter som samtidig får potensielt nefrotoksiske midler, som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid).

Encefalopati

Eksposering for betalaktamer er assosiert med risiko for encefalopati (forvirring, endret bevissthetstilstand, epilepsi eller unormale bevegelser), spesielt ved overdosering eller nyresvikt.

Intratekal bruk

Ikke for intratekal bruk. Alvorlig forgiftning av sentralnervesystemet (inkludert kramper) er rapportert etter intratekal bruk av cefazolin.

Bakterieresistens og superinfeksjoner

Langvarig bruk av cefazolin kan føre til seleksjon av cefazolinresistente bakterier. Pasienter bør overvåkes nøye for mulige superinfeksjoner. Skulle disse inntreffe, må passende tiltak iverksettes.

Koagulasjonsforstyrrelser

Behandling med cefazolin kan i unntakstilfeller føre til koagulasjonsforstyrrelser. Risikofaktorer er vitamin K-mangel hos pasienter eller påvirkning av andre blodkoagulasjonsmekanismer (parenteral ernæring, underernæring, nedsatt lever- og nyrefunksjon, trombocytopeni). Blodkoagulering kan også være svekket ved assosierte sykdommer (hemofili, magesår og duodenalsår) som kan forårsake eller forverre blødning. Protrombintiden bør derfor overvåkes hos disse pasientene. Hvis nivåene reduseres, bør vitamin K tilføres.

Pediatrisk populasjon

Premature og spedbarn yngre enn 1 måned

Cefazolin bør ikke gis til premature spedbarn og nyfødte yngre enn én måned, ettersom det ikke finnes tilstrekkelige relevante erfaringer.

Hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder 101,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 5,06 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antibiotika

Potensialet for antagonistiske effekter observert *in vitro* med antibiotika med en bakteriostatisk virkning (f.eks. tetrasykliner, sulfonamider, erytromycin, kloramfenikol) bør vurderes når disse antibiotiske stoffene administreres sammen med cefazolin.

Probenecid

Ved samtidig administrasjon av probenecid er renal clearance av cefazolin redusert.

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.

Antikoagulanter

Cefalosporiner kan svært sjelden føre til koagulasjonsforstyrrelser (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av orale antikoagulanter (for eksempel warfarin eller heparin) bør koagulasjonsparameterne overvåkes. I et stort antall tilfeller er det rapportert en økning i oral antikoagulant-aktivitet hos pasienter som får antibiotika. Infeksjon og betennelse, alder og allmenntilstand til pasienten vil sannsynligvis utgjøre risikofaktorer.

Under disse omstendighetene er det vanskelig å fastslå hvilken rolle infeksjonssykdommen og dens behandling spiller når INR-ubalanse oppstår. Noen klasser av antibiotika er mer involvert, spesielt fluorokinoloner, makrolider, sykliner, kotrimoksazol og noen cefalosporiner.

Nefrotoksiske stoffer

Det kan ikke utelukkes at den nefrotoksiske effekten av antibiotika (f.eks. aminoglykosider, kolistin, polymyxin B), jodholdige kontrastmidler, organoplatinaforbindelser, høye doser metotreksat, noen antivirale midler (f.eks. aciklovir, foscarnet), pentamidin, ciklosporin, takrolimus og diuretika (f.eks. furosemid) øker. Når disse legemidlene gis samtidig med cefazolin bør nyrefunksjonstester overvåkes nøye.

Laboratorietester

I laboratorietester kan det være en falsk positiv reaksjon for uringlukose ved bruk av Benedict's løsning eller Fehlings løsning hos pasienter som behandles med cefazolin.

Den indirekte eller direkte Coombs-testen kan også gi falskt positive resultater. Dette kan også gjelde for nyfødte spedbarn med mødre som har fått cefalosporiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist noe effekt på fertilitet.

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. Dersom diaré eller soppinfeksjon i slimhinner (candidiasis) skulle oppstå hos spedbarn som ammes, bør moren ikke amme spedbarnet sitt under behandlingen, ellers bør behandlingen med cefazolin avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cefazolin har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, spesielt på grunn av mulig forekomst av encefalopati.

4.8 Bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen av bivirkninger er kategorisert som:

svært vanlige ($\geq 1/10$);

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 ($< 1/10\,000$).

ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRA Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Oral candidiasis
	Sjeldne	Genitale infeksjoner, vaginit. Som med alle antibiotika, kan langvarig bruk føre til overvekst av ikke-mottakelige bakterier. Rhinitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, granulocytopeni, nøytropeni, trombocytopeni, leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopeni, basofili og eosinofili er observert i blodverdier. Disse bivirkningene er sjeldne og reversible.
	Svært sjeldne	Koagulasjonsforstyrrelser (blodlevring) og blødning som konsekvens (se pkt. 4.4).
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Pyreksi
	Svært sjeldne	Anafylaktisk sjokk, hevelse i strupehodet med innsnevring av luftveiene, økt hjerterefrekvens, kortpustethet, fallende blodtrykk, hoven tunge, pruritus ani, genital pruritus, ansiktsødem.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hyperglykemi, hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Anfall (hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, behandlede med upassende høye doser).
	Sjeldne	Svimmelhet
	Ikke kjent	Hodepine, vertigo, parestesi, encefalopati (forvirring, endret bevissthetstilstand, epilepsi, eller unormale bevegelser) spesielt ved overdose eller nyresvikt.
Karsykdommer	Mindre vanlige	Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Pleuraeffusjon, dyspné eller pustevansker, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, diaré
	Sjeldne	Anoreksi
	Svært sjeldne	Pseudomembranøs kolitt (denne komplikasjonen må behandles umiddelbart dersom diaréen er forbundet med antibiotikabehandling.)
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Forbigående økning av aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller alkalisk fosfatase, gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubin og/eller laktatdehydrogenase (LD), forbigående hepatitt og forbigående kolestatisk gulsott.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudutslett
	Mindre vanlige	Erytem, erythema multiforme, urtikaria, angioødem
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nefrotoksisitet, interstitiell nefritt, udefinert nefropati, proteinuri, midlertidig økning i blodureanitrogen (BUN), vanligvis hos pasienter som samtidig behandles med andre potensielt nefrotoksiske legemidler.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Vulvovaginal pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Vanlige	Smerter på stedet for intramuskulær injeksjon, noen ganger med indurasjon
	Sjeldne	Malaise, fatigue, brystsmerter

En lege bør konsulteres ved alvorlig og vedvarende diaré under eller etter behandling med cefazolin, da slik diaré kan være et symptom på en alvorlig sykdom (pseudomembranøs kolitt) som må behandles umiddelbart. Pasienter må ikke, under noen omstendigheter, ta antiperistaltiske midler som selvmedisinering (se pkt. 4.4).

Langvarig bruk av cefalosporiner kan føre til overdreven vekst av cefazolinresistente bakterier og sopp, spesielt *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* og *Candida*. Dette kan føre til superinfeksjoner eller kolonisering med resistente patogener eller gjærsopper (se pkt. 4.4).

Undersøkelser

Forbigående økning av ASAT, ALAT, blodurea og alkalisk fosfatase uten kliniske tegn på nyre- eller leverskade.

Eksperimentelle data fra dyr har vist at cefazolin har en potensielt nefrotoksisk effekt. Selv om dette ikke er påvist hos mennesker, bør muligheten tas i betraktning, spesielt hos pasienter som får høye doser over en lengre periode. Interstitiell nefritt og uspesifisert nefropati er rapportert i sjeldne tilfeller. De berørte pasientene var alvorlig syke og fikk flere legemidler. Rollen til cefazolin i utviklingen av interstitiell nefritt eller andre nefropatier er ikke fastslått.

I sjeldne tilfeller har følgende blitt rapportert under behandlingen:

- Redusert hemoglobin- og/eller hematokritnivå, anemi, agranulocytose, aplastisk anemi, pancytopeni og hemolytisk anemi.

Følgende tilfeller er rapportert under behandling med visse cefalosporiner:

- Mareritt, svimmelhet, hyperaktivitet, nervøsitet eller angst, søvnløshet, døsighet, svakhet, rødme, nedsatt fargesyn, forvirring og epileptisk aktivitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

En overdose kan forårsake smerte, betennelsesreaksjoner og årebetennelse (flebitt) på injeksjonsstedet. Parenteral administrering av høye cefalosporindoser kan føre til svimmelhet, parestesi og hodepine. Etter overdosering med cefalosporiner kan metabolsk encefalopati (bevissthetsforstyrrelse, motoriske forstyrrelser og anfall) oppstå, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Etter en overdose kan følgende unormale laboratorieverdier oppstå: økning i kreatinin-nivåer, BUN, leverenzymene og bilirubin, positiv Coombs-test, trombocytemi og trombocytopeni, eosinofili, leukopeni og forlenget protrombintid.

Overdosebehandling

Dersom kramper oppstår, må bruken av legemidlet avbrytes umiddelbart. Behandling med antiepileptika kan være indisert. Vitale kroppsfunksjoner og parametere bør overvåkes nøye. Ved en alvorlig overdose hvor pasienten ikke lenger reagerer på andre behandlinger, kan hemodialyse med hemoperfusjon være effektiv, selv om dette ikke er bevist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre betalaktam antibakterielle midler, første generasjon cefalosporiner, ATC kode: J01D B04

Virkningsmekanisme

Alle cefalosporiner (som er betalaktam-antibiotika) hemmer celleveggsyntese og er selektive hemmere av peptidoglykansyntese. Det første trinnet er binding av stoffet til cellereseptorer (penicillinbindende proteiner). Etter denne bindingen blokkeres transpeptidasereaksjonen og peptidoglykansyntesen hemmes. Denne prosessen fører til bakteriolyse.

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 av cefazolin holder seg over den minimale inhibitoriske konsentrasjonen (MIC) for involvert patogen (dvs. % T > MIC).

Resistensmekanismer

Betalaktamantibiotika inneholder en såkalt betalaktamring, som er essensiell for den antimikrobielle effekten. Når denne ringen spaltes, mister den sin antibiotiske effekt. Ulike bakterier har enzymer (betalaktamaser) som kan spalte denne ringen, og som et resultat av dette kan de bli resistente mot denne typen antibiotika.

Som med alle cefalosporiner og andre betalaktamantibiotika, kan ulike mekanismer for resistens erverves av grupper av bakterier: endringer i målet (penicillin-bindingsproteiner, PBP), enzymatisk nedbrytning av den sentrale strukturen av betalaktamaser og endret sted for virkning. Det er kryssresistens mellom cefalosporiner og penicilliner. Gram-negative mikroorganismer inneholder induserbare kromosombundne betalaktamaser som *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* og *Providencia spp*; disse bør anses som resistente mot cefazolin til tross for *in vitro*-følsomhet.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Brytningspunktene for minste hemmende konsentrasjon (MIC) som fastslås av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er:

Bakteriearter	Sensitiv	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	Fotnote ^A	Fotnote ^A
Streptococcus gruppe A, B, C og G	Fotnote ^B	Fotnote ^B
PK/PD (ikke artsrelatert) brytningspunkt	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

^A Følsomhet av stafylokokker overfor cefalosporiner er avledet fra følsomheten av cefoksitin, med unntak for cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten og ceftolozan-tazobaktam, som ikke har brytningspunkter og ikke bør brukes mot stafylokokkinfeksjoner.

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

Mikrobiologisk følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere avhengig av geografisk plassering og tidspunktet for testing for utvalgte stammer. Derfor er informasjon om den lokale resistenssituasjonen ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Dersom effekten er tvilsom på grunn av den lokale resistenssituasjonen, bør ekspertråd søkes.

Arter som vanligvis er følsomme
<u>Gram-positive</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsom)
Arter som kan ha problemer med ervervet resistens
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus</i> , β -hemolytisk gruppe A, B, C og G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (meticillin-følsom)
Naturlig resistente arter

Citrobacter spp.
Enterobacter spp. (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*)
Morganella morganii
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Staphylococcus (meticillin-resistent, Indol-positiv)
Proteus spp.
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

- i.m. administrasjon:

I human farmakologi er de humane farmakologiske verdiene for serumnivåer og virkningsvarighet av cefazolin etter intramuskulær administrasjon gitt i følgende tabell.

Dose (g)	Plasmakonsentrasjon (mikrog/ml)					
	30 min	1 t	2 t	4 t	6 t	8 t
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1,0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*- Median fra to studier

- i.v. administrasjon:

Ved kontinuerlig i.v.-infusjon (hos friske personer) av cefazolin med en dose på 3,5 mg/kg i én time, etterfulgt av en dose på 1,5 mg/kg i de neste 2 timene, ble serumnivåer på ca. 28 mg/ml sett i den tredje timen.

Den følgende tabellen viser den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen etter intravenøs injeksjon av en enkelt dose på 1 g.

Plasmakonsentrasjon (mikrog/ml)					
5 min	15 min	30 min	1 t	2 t	4 t
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Cefazolin har en gjennomsnittlig halveringstid på 1,8 timer, som kan øke med så mye som 15-30 timer ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og kan være høyere ved anuri.

Maksimal plasmakonsentrasjon er 63,6 mg/l og 188,4 mg/l, som ble oppnådd etter 1-2 timers kontinuerlig i.v.-infusjon ved en dose på 1 g. Halveringstiden er 100 minutter.

Når cefazolin administreres til pasienter uten obstruksjon i gallegangen, oppstår konsentrasjoner som langt overstiger serumnivåene i galleblæren og gallen.

Cefazolin krysser lett placentabarrieren. Mengdene av cefazolin i morsmelk hos mennesker er lave. Proteinbindingshastigheten er 85-90 % for humant serum under fysiologiske forhold. Diffusjon av cefazolin til cerebrospinalvæske er lav.

Biotransformasjon

Cefazolin er ikke metabolisert.

Eliminasjon

Cefazolin skiller hovedsakelig ut via urinen, med en liten prosentandel via gallen. Etter intramuskulær injeksjon av 500 mg, elimineres 56 % til 89 % av administrert dose renalt innen seks timer, og 80 % til nesten 100 % innen 24 timer. Etter intramuskulær administrasjon av 500 mg og 1 g cefazolin oppnås

maksimale urinkonsentrasjoner på henholdsvis, mer enn 1000 mikrog/ml og mer enn 4000 mikrog/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten til cefazolin er lav.

Gjentatt administrasjon av cefazolin til hund og rotte via forskjellige injeksjonsveier over en periode på 1 til 6 måneder viste ingen signifikant effekt på biokjemiske og hematologiske verdier. Nyretoksisitet ble observert etter gjentatte doser hos kanin, men ikke hos hund og rotte. Cefazolin viste ingen teratogen eller embryotoksisk aktivitet. Ingen studier på mutagenitet og karsinogenitet er tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass:

Cefazolin PANPHARMA 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (15 ml hetteglass)
2 år

Cefazolin PANPHARMA 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (50 ml hetteglass)
18 måneder

Etter rekonstituering:

Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk er vist i 2 timer ved 25 °C og i 6 timer ved 2 til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør det fortynnede preparatet brukes umiddelbart, med mindre prosedyren for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk og bør ikke være lengre enn tidene angitt overfor for kjemisk og fysisk stabilitet under bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefazolin PANPHARMA 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Fargeløse hetteglass i glass (15 ml og 50 ml) med en gummipropp og en avrivbar plasthette.

Pakningsstørrelser: 10 og 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Cefazolin PANPHARMA er et sterilt pulver til injeksjon/infusjon og må rekonstitueres før bruk i pasient. Volumet av oppløsningsmiddel som brukes til oppløsning avhenger av administrasjonsmåten.

Tilsett anbefalt volum av oppløsningsmiddel for rekonstituering og rist godt til innholdet i hetteglasset er fullstendig oppløst. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Oppløsningen skal kun brukes hvis oppløsningen er klar og praktisk talt fri for partikler.

Cefazolin PANPHARMA oppløsning tilberedes umiddelbart før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Intravenøs injeksjon

Cefazolin PANPHARMA 2 g kan administreres direkte intravenøst. Cefazolin PANPHARMA 2 g skal injiseres langsomt over en periode på 30 til 60 minutter. .

Rekonstituer Cefazolin PANPHARMA 2 g med **10 ml** av følgende egnet løsning:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning,
- Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning,
- Vann til injeksjonsvæsker

Intravenøs infusjon

Cefazolin PANPHARMA 2 g kan administreres som en kontinuerlig infusjon eller periodisk infusjon.

Etter rekonstituering, fortynn cefazolinoppløsningen med **50 ml til 100 ml** av følgende egnet løsning:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning,
- Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning,
- Ringers løsning,
- Vann til injeksjonsvæsker

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2023