25. januar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cefazolin ”MIP”, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28147

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cefazolin ”MIP”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder 2096,72 mg cefazolin natrium svarende til 2000 mg cefazolin.

Et hætteglas indeholder 101,6 mg natrium, svarende til 4,4 mmol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning.

Hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cefazolin ”MIP” er indiceret til behandlingen af følgende infektioner, der skyldes cefazolin-følsomme mikroorganismer:

* Infektioner i huden og bløddelsvæv
* Infektioner i knogler og led

Perioperativ profylakse. Ved kirurgiske operationer med øget risiko for infektioner med anaerobe patogener, f.eks. kolorektalt indgreb, anbefales en kombination med et passende lægemiddel med aktivitet mod anaerober.

Anvendelsen af cefazolin bør begrænses til tilfælde, hvor parenteral behandling er nødvendig.

Følsomhed for kausale organismer over for behandlingen bør testes (om muligt), selvom terapi kan indledes, inden resultaterne foreligger.

Offentlig vejledning om passende anvendelse af antibakterielle midler bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Doseringen såvel som administrationsmåden er afhængig af lokaliteten og infektionens sværhedsgrad og af den kliniske og bakteriologiske progression.

**Voksne og unge (over 12 år gamle og ≥ 40 kg legemsvægt)**

* Infektioner, der skyldes følsomme mikroorganismer: 1 g - 2 g cefazolin pr. dag opdelt i 2-3 lige store doser.
* Infektioner, der skyldes moderat følsomme mikroorganismer : 3 g - 4 g cefazolin pr. dag opdelt i 3-4 lige store doser.

Ved svære infektioner kan doser op til 6 g pr. dag administreres i tre eller fire lige store doseringer (én dosis hver 6. eller 8. time).

**Særlige doseringsanbefalinger**

Perioperativ profylakse

* For at forhindre postoperativ infektion ved kontamineret eller potentielt kontamineret kirurgi, er de anbefalede doseringer: 1 g cefazolin 30 - 60 minutter inden operationen.
* I tilfælde af længerevarende kirurgiske interventioner (2 timer eller mere) yderligere 0,5 - 1 g cefazolin under interventionen.
* Forlænget fortsættelse af administration ud over den kirurgiske intervention bør understøttes af national, official vejledning.

Det er vigtigt, at (1) den præoperative dosis gives lige (30 min. til 1 time) forud for starten af indgrebet, således at tilstrækkelige antibiotiske niveauer er tilstede i serum og væv på tidspunktet for den indledende kirurgiske incision; og (2) cefazolin administreres, om nødvendigt, med passende intervaller under operationen for at sørge for tilstrækkelige niveauer af antibiotikum på de formodede tidspunkter med størst eksponering over for infektive organismer.

**Voksne patienter med nedsat nyrefunktion**

Voksne med nedsat nyrefunktion kan have behov for en lavere dosis for at undgå overlapning.

Denne lavere dosis kan styres ved at bestemme niveauer i blodet. Hvis dette ikke er muligt, kan doseringen fastlægges ved kreatininclearance.

**Cefazolin vedligeholdelsesterapi hos patienter med nedsat nyrefunktion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance****[ml/min]** | **Serumkreatinin****[mg/dl]** | 1. **Dosering**
 |
| ≥ 55 | ≤ 1,5 | Normal dosis og normale doseringsintervaller |
| 35 - 54 | 1,6 – 3,0 | Normal dosis, hver 8. time  |
| 11 - 34 | 3,1 – 4,5 | Halvdelen af den normale dosis hver 12. time |
| ≤ 10 | ≥ 4,6 | Halvdelen af den normale dosis hver 18.-24. time |

Hos patienter i hæmodialyse afhænger behandlingsskemaet af dialysebetingelserne.

**Pædiatrisk population**

Infektioner, der skyldes følsomme mikroorganismer

Der anbefales en dosis på 25-50 mg/kg legemsvægt opdelt i to til fire lige store doser pr. dag (én dosis hver 6., 8. eller 12. time).

Infektioner, der skyldes moderat følsomme mikroorganismer

Der anbefales en dosis på op til 100 mg/kg legemsvægt opdelt i tre til fire lige store doser (én dosis hver 6. eller 8. time).

Præmature og spædbørn under 1 måned gamle

Da sikkerhed ved brugen hos præmature og spædbørn under en måned ikke er fastlagt, anbefales anvendelsen af cefazolin ikke hos disse patienter. Se også pkt. 4.4.

Retningslinjer for pædiatrisk dosering

Indholdet af 1 hætteglas (2000 mg cefazolin) opløses i 10 ml af et kompatibelt opløsningsmiddel (dvs. koncentration cirka 200 mg/ml). De respektive mængder af denne opløsning, der skal anvendes, samt dosis i mg, er angivet i nedenstående tabel.

Alternativt kan dosis gives som intravenøs infusion ved anvendelse af den fortyndede opløsning (10 mg/ml) beskrevet i pkt. 6.6.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Legemsvægt**  | **5 kg**  | **10 kg** | **15 kg**  | **20 kg**  | **25 kg**  |
| Opdelt dosis hver 12. timeved 25 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 8. timeved 25 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 6. timeved 25 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 12. timeved 50 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 8. timeved 50 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 6. timeved 50 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 8. timeved 100 mg/kg legemsvægt pr. 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  |
| Opdelt dosis hver 6. timeved 100 mg/kg legemsvægt pr. 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  |

**Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion**

Børn med nedsat nyrefunktion kan (som voksne) have behov for en lavere dosis for at undgå overlapning.

Denne lavere dosis kan styres ved at bestemme niveauer i blodet. Hvis det ikke er muligt, kan doseringen bestemmes ved kreatininclearance i henhold til følgende retningslinjer.

Hos børn med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance 40-20 ml/min.) er 25 % af den normale daglige dosis, opdelt i doser hver 12. time, tilstrækkelig.

Hos børn med kraftig nedsat nyrefunktion (kreatinin 20-5 ml/min.) vil 10 % af den normale daglige dosis, givet hver 24. time, være tilstrækkelig.

Alle disse retningslinjer er gældende efter en indledende startdosis.

Se også pkt. 4.4.

*Ældre patienter*

Hos ældre patienter med normal nyrefunktion er det ikke nødvendigt med dosisjustering.

**Administration**

Cefazolin ”MIP” kan administreres ved langsom, intravenøs injektion eller ved intravenøs infusion efter fortynding.

Mængden af fortyndingsmiddel, der skal anvendes til rekonstituering, er afhængig af administrationsmåden.

For instruktioner om rekonstitueringen af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

**Varighed af behandlingen**

Varigheden af behandlingen afhænger af infektionens sværhedsgrad såvel som den kliniske og bakteriologiske progression.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for cefazolin.

Patienter med kendt overfølsomhed over for cefalosporin-antibiotika.

Anamnese med kraftig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for andre typer af beta-laktam antibakterielle midler (penicilliner, monobaktamer og carbapenemer).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

I tilfælde af enhver kendt overfølsomhed over for penicilliner eller andre beta-laktam antibiotika, skal man være opmærksom på en mulig kryds-følsomhed (se pkt. 4.3).

Som med alle beta-laktam antibakterielle midler er der rapporteret alvorlige og til tider fatale overfølsomhedsreaktioner. I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med cefazolin straks seponeres og nødvendige nødforanstaltninger skal iværksættes.

Inden begyndelse af behandlingen bør det fastslås, om patienten har en anamnese med kraftige overfølsomhedsreaktioner over for cefazolin, over for andre cefalosporiner eller over for nogen anden type midler af beta-laktam gruppen. Der bør udvises forsigtighed, hvis cefazolin gives til patienter med en anamnese med ikke-kraftig overfølsomhed over for andre midler af beta-laktam gruppen.

Cefazolin bør kun administreres med særlig forsigtighed til patienter med allergisk reaktivitet (f.eks. allergisk rhinitis eller bronkial astma), da risikoen for en alvorlig overfølsomhedsreaktion er øget.

Pseudomembranøs colitis i forbindelse med antibakterielle midler er blevet rapporteret ved brugen af cefazolin og kan strække sig i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Denne diagnose bør overvejes hos patienter med diarré under eller efterfølgende administrationen af cefazolin (se pkt. 4.8). Afbrydelse af behandling med cefazolin og administration af specifik behandling for *Clostridium difficile* bør overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør ikke gives.

Pædiatrisk anvendelse: Da der ikke er tilstrækkelig erfaring tilgængelig for øjeblikket, må Cefazolin ”MIP” ikke gives til nyfødte og spædbørn i den første levemåned.

Forsigtighedsregler

I tilfælde af en nyreinsufficiens med en glomerulær filtrationshastighed på under 55 ml/min, skal en akkumulering af cefazolin tages i betragtning. Doseringen skal derfor reduceres i henhold hertil, eller doseringsintervallet skal forlænges (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan brugen af cefazolin være forbundet med krampeanfald.

Forlænget protrombintid kan forekomme hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion eller dårlig ernæringsmæssig tilstand, såvel som hos patienter, der får et længerevarende forløb af antimikrobiel behandling, og patienter tidligere stabiliseret på antikoagulationsterapi. Hos disse patienter skal forlængelsen af protrombintid overvåges under behandling med cefazolin, da det meget sjældent kan medføre plasmatiske blodkoagulationslidelser (se pkt. 4.5 og 4.8). Derfor skal INT (International Normalised Ratio) måles regelmæssigt hos patienter med lidelser, der kan medføre blødninger (f.eks. gastro-intestinale ulcera) såvel som hos patienter med koagulationsdefekter (nedarvet: f.eks. hæmofili; erhvervet: f.eks. ved parenteral ernæring, fejlernæring, forstyrret lever- eller nyrefunktion eller trombocytopeni; lægemiddelinduceret: f.eks. fra heparin eller andre orale antikoagulantia). K-vitamin kan erstattes (10 mg pr. uge) om nødvendigt.

Længerevarende og gentagen administration kan lede til overvækst af resistente organismer. Hvis der forekommer superinfektion under behandlingen, bør der tages passende forholdsregler.

Virkninger på laboratorietest

I sjældne tilfælde kan den non-enzymatiske urinsukkertest og Coombs test vise falsk positive resultater.

Dette lægemiddel indeholder 101,6 mg natrium pr. 2.000 mg dosis, svarende til 5,1% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antikoagulantia

Cefalosporiner kan meget sjældent medføre blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.4). Under samtidig anvendelse med orale antikoagulantia (f. eks. warfarin eller heparin) i høje doser, bør koagulationsparametrene overvåges.

Vitamin K1

Nogle cefalosporiner, såsom cefamandol, cefazolin og cefotetan, kan medføre interferens i metabolismen af vitamin K1, især i tilfælde af mangel på vitamin K1. Dette kan kræve supplerende vitamin K1.

Probenecid

På grund af dets hæmmende virkning på den renale diurese, inducerer administrationen af probenicid en højere koncentration og en længere retentionstid for cefazolin i blodet.

Aminoglykosider/diuretika

Det kan ikke udelukkes, at cefazolin intensiverer den nefrotoksiske virkning af aminoglykosider og hurtigtvirkende diuretika (f.eks. Furosemid). Derfor bør den renale funktion kontrolleres under en samtidig behandling med disse lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Cefazolin når embryoet/føtus via placenta. Der er ikke tilstrækkelig erfaring med brugen af cefazolin ved human anvendelse. Som en sikkerhedsforanstaltning bør cefazolin kun anvendes under graviditet efter en omhyggelig benefit/risk vurdering, især under graviditetens første trimester.

Amning

Cefazolin udskilles i modermælken i lave koncentrationer, og det bør derfor kun anvendes efter en omhyggelig benefit/risk vurdering. Diarré og svampeinfektioner af slimhinderne kunne forekomme hos det ammede spædbarn, således at amning må afbrydes. Der må huskes på muligheden for sensibilisering.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Cefazolin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Afhængig af dosis og behandlingens varighed, forventes patienterne at opleve en eller flere af bivirkningerne nævnt nedenfor.

| **System-organklasse** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10.000 til** **< 1/1.000)** | **Meget sjælden****(< 1/10.000)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Oral candidiasis (længerevarende brug). | Genital candidiasis (monoliasis), vaginitis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Stigning eller fald i blodsukkerkoncen-tration (hyperglycæmi eller hypoglycæmi).Leukopeni, granulocytopeni, neutropeni, trombocytopeni, leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopeni, basofili og eosinofili blev observeret i blodtællinger. Disse virkninger er sjældne og reversible. | Koagulationsfor-styrrelser (blodstørkning) og blødning som en konsekvens. Udsatte for risiko for disse bivirkninger er patienter med en mangel på K vitamin eller andre blodstørknende faktorer, eller patienter på kunstig ernæring, utilstrækkelig kost, nedsat lever- og nyrefunktion, trombocytopeni og patienter med forstyrrelse eller sygdomme, der medfører blødning (f.eks. hæmofili, sår i maven og duodenum). Se også pkt. 4.4 og 4.5.Nedsat hæmoglobin og/eller hæmatokrit, anæmi, agranulocytose, aplastisk anæmi, pancytopeni og hæmolytisk anæmi. |
| **Immunsystemet** |  | Erytem, erythema multiforme, exantem, urticaria, reversibel lokal permeabilitet af blodkarrene, led eller slimhinder (angioødem), lægemiddelindu-ceret feber og interstitiel pneumoni eller pneumonitis | Toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson's syndrom. | Anafylaktisk shock, opsvulmen af larynx med indsnævring af luftvejene , øget hjertefrekvens, kortåndethed, faldende blodtryk, opsvulmet tunge, anal pruritus, genital pruritus, ansigtsødem. |
| **Nervesystemet** |  | Krampeanfald (hos patienter med renal dysfunktion, med upassende høje behandlede doser). | Svimmelhed, utilpashed, træthed.Mareridt, vertigo, hyperaktivitet, nervøsitet eller angst, insomnia, sløvhed, svaghed, hedeture, forstyrret farvesyn, konfusion og epileptogen aktivitet. |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Pleural effusion, brystsmerter, dyspnø eller respiratorisk distress, hoste, rhinitis. |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Appetitløs-hed, diarré, kvalme og opkastning. Disse symptomer er sædvanligvis moderate og forsvinder ofte under eller efter behandlingen |  |  | Pseudomembra-nøs colitis (se pkt. 4.4) |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Midlertidig øgning i serumkoncentra-tioner af AST, ALT, gamma GT, bilirubin og/eller LDH og alkalisk fosfatase, forbigående hepatitis, forbigående cholestatisk gulsot. |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Nefrotoksicitet, interstitiel nefritis, udefineret nefropati, proteinuri, temporær øgning i blod urea nitrogen (BUN) sædvanligvis hos patienter, der samtidig er behandlet med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler. |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Smerter på stedet for intramusku-lær injektion, nogle gange med induration | Intravenøs administration kan medføre tromboflebitis. |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

 E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på en overdosis er hovedpine, vertigo, paræstesi, centralnervøse tilstande af uro, myokloni og kramper.

I tilfælde af forgiftning, er eliminationsaccelererende tiltag indiceret. En specific modgift findes ikke. Cefazolin kan hæmodialysres.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 DB 04. Førstegenerations cefalosporin.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation

Cefazolin er et baktericidt cefalosporin-antibiotikum af første generation til parenteral administration.

Cefalosporiner hæmmer cellevægssyntesen (i vækststadiet) gennem blokering af penicillin-bindende proteiner (PBP’er) som transpeptidaser. Resultatet er en baktericid reaktion.

PK/PD-forhold

For cefalosporiner er det påvist, at det vigtigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeks, der korrelerer med effekten af in vivo, er den procent af tiden i doseringsintervallet, hvor den ubundne koncentration ligger over den mindst hæmmende koncentration (MIC) af cefazolin for de individuelle target-arter (dvs. %T>MIC).

Resistensmekanismer

Resistens over for cefazolin kan bero på en af følgende mekanismer:

* Inaktivering af beta-laktamaser: Cefazolin har en høj stabilitet over for gram-positive bakteriers penicillinaser, men kun lav stabilitet over for plasmid-kodede beta-laktamaser, f.eks. beta-laktamaser med udvidet spektrum eller kromosomalt-kodede beta-laktamaser af AmpC-typen.
* Reduceret affinitet af PBP’er til cefazolin: Den erhvervede resistens af pneumokokkerog andre streptokokker skyldes modifikationer af PBP’er på grund af mutationer. Resistensen af methicillin (oxacillin)-resistente stafylokokkerskyldes dannelsen af yderligere en PBP med en lavere affinitet til cefazolin.
* Utilstrækkelig penetration af cefazolin gennem den ydre cellevæg hos gram-negative bakterier kan lede til utilstrækkelig hæmning af PBP’erne.
* Cefazolin kan blive transportet ud af cellen gennem efflux-pumper.

Der er en delvis eller total kryds-resistens af cefazolin med andre cefalosporiner og penicilliner.

Breakpoints

Breakpoints for de mindst hæmmende koncentrationer (MIC) i henhold til EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2013-02-11) er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Arter | følsomme | resistente |
| *Staphylococcus* spp. | Note A | Note A |
| Streptococcus grupperne A, B, C og G | Note B | Note B |
| Viridans gruppe streptococci | < 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| PK/PD (ikke artsrelaterede) breakpoints | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

A Stafylokokkers følsomhed over for cefalosporiner er udledt af cefoxitin-følsomheden undtagen for ceftazidim, cefixim og ceftibuten, der ikke har grænseværdier og derfor ikke bør anvendes til stafylokokinfektioner. Nogle methicillin-resistente *S. aureus* er følsomme for ceftarolin.

B Beta-laktam-følsomheden af *streptokok-*grupperne A, B, C og G er udledt af penicillin-følsomheden.

Mikrobiologisk følsomhed

Den følgende tabel viser klinisk relevante patogener klassificeret som følsomme eller resistente på basis af *in vitro* og *in vivo* data. Cefazolin er effektiv mod nogle arter *in vitro*, men ikke klinisk, hvorfor disse arter her er klassificeret som resistente.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokale oplysninger er ønskelige, især når der behandles svære infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertråd, når den lokale prævalens af resistens betyder, at der sættes spørgsmålstegn ved effekten af cefazolin. Især i tilfælde af svære infektioner eller behandlingssvigt bør der gennemføres en mikrobiologisk diagnose, inklusive identifikation af mikroorganismen og dens følsomhed over for cefazolin.

**Almindelige følsomme arter**

Aerobe Gram-positive

*Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme*)*

**Arter, hos hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

Aerobe Gram-positive

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

*Staphylococcus epidermidis* (methicillin-følsomme)

*Streptococcus pneumoniae*

Aerobe Gram-negative

*Haemophilus influenzae*

**Organismer med erhvervet resistens**

Aerobe Gram-positive

*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistent

Aerobe Gram-negative

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus stuartii*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia* spp.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Cefazolin indgives parenteralt. Efter administration af 500 mg intramuskulær injektion, var opnåede maksimale serumniveauer efter cirka en time 20-40 mikrogram/ml. Efter administration af 1 g blev maksimale serumniveauer på 37-63 mikrogram/ml opnået. I et forsøg med kontinuerlig, intravenøs infusion af cefazolin hos raske voksne med doser på 3,5 mg/kg én time (ca. 250 mg) efterfulgt af 1,5 mg/kg i de næste to timer (ca. 100 mg) blev en stabil serumkoncentration på ca. 28 mikrogram/ml påvist i den tredie time. Den følgende tabel viser middel-serumkoncentrationen af cefazolin efter intravenøs injektion af en enkelt dosis på 1 g.

|  |
| --- |
| **Serumkoncentration (µg/ml) efter intravenøs administration af 1 g**  |
| 5 min.  | 15 min.  | 30 min  | 1 time  | 2 timer  | 4 timer  |
| 188,4  | 135,8  | 106,8  | 73,7  | 45,6  | 16,5  |

Fordeling

Cefazolin er for 70 % - 86 % bundet til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er cirka 11 l/1,73 m2. Når cefazolin administreres til patienter uden obstruktion af galdevejene, var niveauerne af antibiotikum 90-120 minutter efter administration generelt højere end antibiotikaniveauer i serum. Omvendt, hvor der findes obstruktion, var koncentrationerne af antibiotikum i galden meget lavere end serumniveauerne. Efter administration af terapeutiske doser hos patienter med inflammerede meninges, blev varierende koncentrationer af cefazolin fra 0 to 0,4 mikrogram/ml målt i cerebrospinalvæsken. Cefazolin kan let passere gennem inflammerede synovialismembraner og den opnåede antibiotikakoncentration i led er magen til serumniveauerne.

Biotransformation

Cefazolin metaboliseres ikke.

Elimination

Serumhalveringstiden er omkring 1 time og 35 minutter. Cefazolin udskilles i en mikrobiologisk aktiv form i urinen. Cirka 56-89 % af en intramuskulær dosis på 500 mg udskilles i de første seks timer, 80 % til næsten 100 % udskilles inden for 24 timer. Efter intramuskulær administration af 500 mg og 1 g kan urinniveauer nå 500-4000 μg/ml. Cefazolin fjernes hovedsagelig fra serum ved glomerulær filtration, den renale clearance er 65 ml/min/1,73 m2.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den akutte toksicitet for cefazolin er lav. Ved intravenøs applikation er LD50 hos rotter 2400-3700 mg/kg legemsvægt. Studier af kronisk toksicitet hos forskellige dyrearter (rotte, hund) afslørede intet bevis for toksiske virkninger. Imidlertid blev der hos hunde observeret muskelskade ved gentagen intramuskulær administration. Studier af den renale toksicitet hos kaniner viste et lavt nefrotoksisk potentiale ved cefazolin. Mutagenicitet eller eksperimentielle dyrestudier af det tumorigene potentiale for cefazolin foreligger ikke. Dyrestudier gav intet bevis for teratogene virkninger med cefazolin. Fertilitetsstudier og studier over peri- og postnatal toksicitet viste ingen tegn på skadelige virkninger af cefazolin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Cefazolin er inkompatibelt med amikacindisulfat, amobarbital-natrium, bleomycinsulfat, calciumgluceptat, calciumgluconat, cimetidinhydrochlorid, colistin methat-natrium, erythromycingluceptat, kanamycinsulfat, oxytetracyclinhydrochlorid, pentobarbital-natrium, polymyxin-B-sulfat og tetracyclinhydrochlorid.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Opbevaringstid for den rekonstituerede opløsning til injektion/infusion

Den kemiske og fysiske stabilitet af den klargjorte opløsning er 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er ibrug-opbevaringstider og betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser efter rekonstitution.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

15 ml (type I) og 100 ml hætteglas af farveløst glas (type II), lukket med en gummiprop af chlorobutyl, der er forseglet med en aluminium flip-off hætte.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

**Klargøring af opløsningen**

Se tabellen for tilsatte mængder og opløsningskoncentrationer for hver administrationsvej, hvilket kan være anvendeligt, når små doser er påkrævet.

Intravenøs injektion

Det tørre pulver opløses i mindst 10 ml vand til injektionsvæsker, en opløsning af fysiologisk natriumchlorid (0,9 %) eller 5 % glucoseopløsning.

Rekonstitutionstabel for intravenøs injection

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Indhold pr. hætteglas | Minimum mængde fortynder, der skal tilsættes | Omtrentlig koncentration |
| 2 g | 10 ml | 200 mg/ml |

Cefazolin skal injiceres langsomt over tre til fem minutter. Under ingen omstændigheder bør opløsningen injiceres over mindre end 3 minutter. Dette bør ske direkte ind i en vene eller ind i slangen, hvorfra patienten modtager intravenøs opløsning.

Enkeltdoser på over 1 g skal gives som intravenøs infusion over 30 til 60 minutter.

Intravenøs infusion

Det tørre pulver opløses i 8 ml vand til injektionsvæsker og fortyndes til 50-100 ml med et kompatibelt fortyndingsmiddel. Til infusion kan pulveret rekonstitueres med opløsningsmidlet direkte i hætteglasset.

Fortyndingstabel til intravenøs infusion

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Indhold pr. hætteglas | Rekonstitution | Fortynding | Omtrentlig koncentration |
|  | Minimum mængde fortynder, der skal tilsættes | Mængde af fortynder, der skal tilsættes |  |
| 2 g | 8 ml | 50 ml -100 ml | 34 mg/ml -19 mg/ml |

Hvis der er behov for mindre doser, anbefales det at anvende halvdelen af den rekonstituerede opløsning (omkring 4 ml med 1 g cefazolin, dvs. halvdelen af hætteglassets indhold) og at tilsætte et kompatibelt fortyndingsmiddel til en endelig mængde på 100 ml (resulterende koncentration på omkring 10 mg/ml). Den nødvendige mængde af denne fortyndede opløsning kan derefter administreres til patienten over den ordinerede tid.

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Følgende opløsningsmidler er passende for klargøring af opløsningen:

- vand til injektionsvæsker

- 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

Den rekonstituerede opløsning er klar, lysegul og bør beskyttes mod lys.

Som for alle parenterale lægemidler skal den rekonstituerede opløsning visuelt inspiceres for småpartikler og misfarvning forud for administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis opløsningen er klar og praktisk taget fri for småpartikler.

Det rekonstituerede produkt er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Strasse 41

D-66440 Blieskastel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 49906

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. januar 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. januar 2019