

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefazolin MIP 2 g süste-/infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 2096,72 mg tsefasoliinnaatriumi, mille vastab 2000 mg tsefasoliinile.  
Üks viaal sisaldab 101,6 mg naatriumi, mis vastab 4,4 mmol-le.

INN: *Cephazolinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.  
Valge või peaaegu valge pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tsefasoliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

- naha ja pehmete kudede infektsioonid,
- luude ja liigeste infektsioonid.

Perioperatiivne profülaktika. Kirurgiliste operatsioonide korral, nt kolorektaalne operatsioon, kui on suurenenud risk anaeroobsete patogeenide infektsiooniks, on soovitatav kasutada kombineeritult anaeroobidesse toimiva ravimiga.

Tsefasoliini tuleks kasutada ainult siis, kui on näidustatud parenteraalne ravi.

Mikroorganismi tundlikkust ravi suhtes tuleb kontrollida (kui see on võimalik), kuigi ravi võib alustada enne tulemuste teada saamist.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine ja manustamisviis olenevad infektsiooni asukohast ja raskusest, samuti kliinilisest ja bakterioloogilisest seisukorrast.

#### **Täiskasvanud ja noorukid (üle 12-aastased ja kehakaal $\geq$ 40 kg)**

- Tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: 1...2 g tsefasoliini ööpäevas jaotatud 2...3 võrdseks annuseks.
- Mõõdukalt tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid : 3...4 g tsefasoliini ööpäevas jaotatud 3...4 võrdseks annuseks.

Rasketel infektsioonidel puhul võib manustada kuni 6 g ööpäevaseid annuseid kolme või nelja võrdse annusena (üks annus iga 6 või 8 tunni järel).

## Spetsiaalsed annustamissoovitused

### Perioperatiivne profülaktika

- Operatsioonijärgse infektsiooni ennetamiseks saastunud või potentsiaalselt saastunud operatsiooni korral on soovitatavad annused: 1 g tsefasoliini 30...60 minutit enne operatsiooni.
- Pikemate operatsioonide korral (2 tundi või rohkem) täiendavalt 0,5...1 g tsefasoliini operatsiooni ajal.
- Manustamise pikemaajalist jätkamist pärast operatsiooni peavad toetama riiklikud ametlikud juhised.

On oluline, et (1) operatsioonieelne annus manustatakse vahetult (30 min kuni 1 tund) enne operatsiooni algust, et seerumis ja kudedes saavutatakse esimese kirurgilise löike ajaks piisav antibiootikumi tase; ja (2) tsefasoliini manustatakse vajadusel operatsiooni ajal sobiva intervalliga, et tagada antibiootikumi piisav tase eeldatavaks ajaks, mil nakkuslike organismidega kokkupuude on kõige suurem.

### Neerukahjustusega täiskasvanud patsiendid

Neerukahjustusega täiskasvanud patsiendid võivad vajada väiksemat annust, et vältida kuhjumist. Väiksema annuse määramisel võib lähtuda ravimi tuvastamisest seerumi tasemes. Kui see ei ole võimalik, võib määrata kreatiniini kliirensi taseme.

### Tsefasoliini säilitusravi neerukahjustusega patsientidel

Kreatiniini kliirens [ml/min]	Seerumi kreatiniin [mg/dl]	Annustamine
≥ 55	≤ 1,5	Tavaline annus ja tavaline annustamise intervall
35...54	1,6...3,0	Tavaline annus, iga 8 tunni järel
11...34	3,1...4,5	Pool tavalisest annusest, iga 12 tunni järel
≤ 10	≥ 4,6	Pool tavalisest annusest, iga 18...24 tunni järel

Hemodialüüsi patsientidel sõltub raviplaan dialüüsi tingimustest.

### Lapsed

#### Tundlike mikroorganismide põhjustatud infektsioonid

Soovitatav annus on 25...50 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, jaotatult kaheks kuni neljaks võrdseks annuseks (üks annus iga 6, 8 või 12 tunni järel).

#### Mõõdukalt tundlike mikroorganismide põhjustatud infektsioonid

Soovitatav annus on kuni 100 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, jaotatult kolmeks või neljaks võrdseks annuseks (üks annus iga 6 või 8 tunni järel).

#### Enneaegsed ja alla 1 kuu vanused imikud

Kuna kasutamise ohutust enneaegsetel ja alla ühe kuu vanustel imikutel ei ole määratletud, ei ole tsefasoliini kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Vt ka lõik 4.4.

#### Juhised lastele annustamisel

1 viaali sisu (2000 mg tsefasoliini) lahustatakse 10 ml sobivas lahuses (st kontsentratsioon on ligikaudu 200 mg/ml). Kasutatava lahuse maht on toodud järgmises tabelis lisaks annusele mg-des. Alternatiivselt võib annuse manustada intravenoosse infusioonina, kasutades lõigus 6.6 kirjeldatud lahjendatud lahust (10 mg/ml).

Kehakaal	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
25 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 12 tunni järel	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
25 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 8 tunni järel	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
25 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 6 tunni järel	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

50 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 12 tunni järel	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
50 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 8 tunni järel	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
50 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 6 tunni järel	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
100 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 8 tunni järel	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
100 mg/kg ööpäevas jaotatud annusena iga 6 tunni järel	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

### Neerukahjustusega lapsed

Neerukahjustusega lapsed (sarnaselt täiskasvanutele) võivad vajada kuhjumise vältimiseks väiksemat annust.

Väiksema annuse määramisel võib lähtuda ravimi tuvastamisest seerumi tasemes. Kui see ei ole võimalik, võib määrata kreatiniini kliirensi vastavalt järgmistele juhistele.

Mõõduka neerukahjustusega lastel (kreatiniini kliirens 40...20 ml/min) piisab 25% tavalisest ööpäevasest annusest, jaotatud iga 12 tunni järel manustatavateks annusteks.

Raske neerukahjustusega lastel (kreatiniini kliirens 20...5 ml/min) piisab 10% tavalisest ööpäevasest annusest, mida manustatakse iga 24 tunni järel.

Kõik need juhised kehtivad pärast esmast algannust.

Vt ka lõik 4.4.

### Eakad patsiendid:

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

### Manustamisviis

Cefazolin MIP 2 g võib pärast lahjendamist manustada aeglase intravenoosse süstena või intravenoosse infusioonina.

Ettenähtud kontsentratsiooniga lahuse valmistamiseks vajamineva lahuse kogus oleneb ravimi manustamisviisist.

Ravimipararaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### Ravi kestus

Ravi kestus sõltub infektsiooni raskusest, samuti infektsiooni kliinilisest seisundist ja bakterioloogiast.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsefasoliini suhtes.

Tsefalosporiinide rühma kuuluvate antibiootikumide suhtes teadaoleva ülitundlikkusega patsiendid.

Eelnev raske ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaktiline reaktsioon) mis tahes beetalaktaamide rühma kuuluvate antibiootikumide suhtes (penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid).

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Hoiatused

Teadaoleva ülitundlikkuse korral penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes tuleb tähelepanu pöörata võimalikule ristuvale allergiale (vt lõik 4.3).

Sarnaselt kõigi beetalaktaamantibiootikumidega on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppevatest ülitundlikkusreaktsioonidest. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb tsefasoliini ravi kohe katkestada ja kasutusele võtta vastavad erakorralised meetmed.

Enne ravi alustamist tuleb tuvastada, kas patsiendil on esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone tsefasoliini, teiste tsefalosporiinide või mis tahes beetalaktaamantibiootikumide suhtes. Ettevaatlik tuleb olla tsefasoliini manustamisel patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud kerge ülitundlikkus teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Tsefasoliini tohib ainult erilise ettevaatusega manustada allergilise reaktsiooniga (nt allergiline riniit või bronhiaalastma) patsientidele, sest suurenenud on tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk.

Tsefasoliini kasutamisel on teatatud antibiootikumidega seotud pseudomembranoosest koliidist ja selle raskus võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni. Selle diagnoosiga tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb kõhulahtisus tsefasoliini manustamise ajal või pärast selle manustamist (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb tsefasoliini ravi katkestamist ja *Clostridium difficile* vastu spetsiifilise ravimi manustamist. Soolemotoorikat pärssivaid ravimeid ei tohi manustada.

Lapsed: piisavate kogemuste puudumise tõttu, ei tohi Cefazolin MIP 2 g manustada vastsündinutele ja alla 1 kuu vanustele imikutele.

#### Ettevaatusabinõud

Neerupuudulikkuse korral, kus glomerulaarfiltratsioon on alla 55 ml/min, tuleb arvestada tsefasoliini kuhjumisega. Seetõttu tuleb annust vastavalt vähendada või pikendada annustamise intervalli (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega patsientidel võib tsefasoliini kasutamist seostada krambihooodega.

Pikenenud protrombiini aeg võib esineda neeru- või maksakahjustusega patsientidel või halva toitumuse korral, samuti patsientidel, kes saavad pikaajalist antibakteriaalset ravi ja patsientidel, kes on eelnevalt antikoagulantraviga stabiliseerunud. Neil patsientidel tuleb pikenenud protrombiini aega tsefasoliini ravi ajal jälgida, sest väga harvadel juhtudel võib see põhjustada plasma koagulatsioonihäiguseid (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Seetõttu tuleb INR-i (*International Normalised Ratio*, rahvusvaheline normaliseeritud suhe) regulaarselt määrata patsientidel, kelle esinevad häigused, mis võivad põhjustada hemorraagiaid (nt seedetrakti haavandid), samuti koagulatsioonihäiretega patsientidel (pärilikud: nt hemofiilia; omandatud: nt parenteraalne toitmine, alatoitumine, kahjustunud maksa- või neerufunktsioon või trombotsütopeenia; ravimitest põhjustatud: nt hepariin või teised suukaudsed antikoagulandid). Vajadusel võib lisada K-vitamiini (10 mg nädalas).

Pikaajaline ja korduv manustamine võib põhjustada resistentsete mikroorganismide ülekasvu. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad meetmed.

#### Mõju laboriuuringutele

Harvadel juhtudel võivad mitte-ensümaatilise uriini glükoosi test ja Coombsi test anda valepositiivseid tulemusi.

See ravim sisaldab 101,6 mg naatriumi 2000 mg annuse kohta, mis on võrdne 5,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Antikoagulandid

Tsefalosporiinid võivad väga harva põhjustada veritsushäireid (vt lõik 4.4). Samaaegsel suukaudsete antikoagulantide (nt varfariin või hepariin) suurtes annustes kasutamisel tuleb jälgida koagulatsiooni näitajaid.

#### K<sub>1</sub>-vitamiin

Mõned tsefalosporiinid, näiteks tsefamandool, tsefasoliin ja tsefotetaan, võivad häirida K<sub>1</sub>-vitamiini metabolismi, eriti K<sub>1</sub>-vitamiini puudusel. Sel puhul võib olla vajalik K<sub>1</sub>-vitamiini lisamine.

#### Probenetsiid

Renaalse diureesi pärssiva toime tõttu põhjustab probenetsiidi manustamine veres tsefasoliini kõrgema kontsentratsiooni ja pikema retensiooni aja.

#### Aminoglükosiidid/diureetikud

Ei saa välistada, et tsefasoliin suurendab aminoglükosiidide ja kiiretoimeliste diureetikumide (nt furosemiid) nefrotoksilist toimet. Seetõttu tuleb kontrollida nende ravimitega samaaegse ravi ajal neerufunktsiooni.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Tsefasoliin läbib platsentaarbarjääri ja jõuab embrüosse/lootesse. Tsefasoliini toime kohta inimesele puuduvad piisavad andmed. Ettevaatusabinõuna tohib tsefasoliini kasutada raseduse ajal ainult pärast kasu/riski põhjalikku hindamist, seda eriti raseduse esimesel trimestril.

##### Imetamine

Tsefasoliini eritub rinnapiima väikestes kontsentratsioonides ning seetõttu tuleb seda kasutada ainult pärast kasu/riski hoolikat hindamist. Rinnaga toidetavatel imikutel võib esineda kõhulahtisust ja limaskestade seeninfektsiooni, mistõttu tuleb imetamine võib-olla katkestada. Tuleb meeles pidada ka ravimitundlikkuse suurenemise võimalust.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefasoliin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Olenevalt annusest ja ravi kestusest võib patsientidel esineda üks või mitu allpool nimetatud kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1 000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suu kandidiaas (pikaajaline kasutamine).	Genitaalide kandidiaas (moniliaas), vaginiit.	
Vere- ja lümfisüsteemi häired			Vere glükoosisalduse suurenemine või vähenemine (hüperglükeemia või hüpopglükeemia). Vereanalüüsides täheldati leukopeeniat, granulotsütopeeniat, neutropeeniat, trombotsütopeeniat, leukotsütoosi, granulotsütoosi, monotsütoosi, lümfotsütopeeniat, basofiiliat ja eosinofiiliat. Need toimed on harvad ja pöörduvad.	Koagulatsiooni (vere hüübimise) häired ja seetõttu verejooks. Risk nende kõrvaltoimete tekkeks on K-vitamiini või teiste vere hüübimisfaktorite puudusega patsientidel või kunstlikult toidetavatel, ebapiisava toitumise, maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega, trombotsütopeeniaga patsientidel ja verejookse põhjustavate häirete või haigustega (nt hemofiilia, mao- ja kaksteistsõrmiku haavandid) patsientidel. Vt ka lõigud 4.4 ja 4.5. Vähenenud hemoglobiini tase ja/või hematokrit, aneemia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pantsütopeenia ja hemolüütiline aneemia.

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1 000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
Immuunsüsteemi häired		Erüteem, multiforme erüteem, eksanteem, urtikaaria; veresoonte, liigeste või limaskestade pöörduv lokaalne permeaablus (angioödeem), ravimitest tingitud palavik ja interstitsiaalne pneumoonia või pneumoniit.	Toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom.	Anafülaktiline šokk, kõriturse koos hingamisteede kitsenemisega, kiirenenud pulss, õhupuudus, vererõhu langus, keeleturse, anaalne pruuritus, genitaalne pruuritus, näoturse.
Närvisüsteemi häired		Krambihood (neerude funktsioonihäirega patsientidel, liiga suurte annustega ravitult).	Pearinglus, ebamugavustunne, väsimus. Luupainajad, vertiigo, hüperaktiivsus, närvilisus või ärevus, unetus, unisus, nõrkus, kuumahood, värvide nägemise häired, segasus ja epileptogeenne aktiivsus.	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Pleuraefusioon, rindkerevalu, hingeldus või respiratoorne distress, köha, riniit.	
Seedetrakti häired	Söögiisu kadumine, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Need sümptomid on tavaliselt möödukad ja kaovad tihti ravi ajal või pärast ravi.			Pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4).
Maksa ja sapiteede häired			ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubiini ja/või LDH ja aluselise fosfataasi aktiivsuse ajutine tõus seerumis, mööduv hepatiit, mööduv kolestaatiline ikterus.	
Neerude ja kuseteede häired			Nefrotoksilisus, interstitsiaalne nefriit, kindlaks tegemata nefropaatia, proteiinuuria, vere uurealämmastiku ajutine tõus, tavaliselt	

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1 000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
			patsientidel, keda ravitakse samaaegselt teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega.	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu lihasesisese süste kohas, mõnikord koos induratsiooniga	Intravenoosne manustamine võib tekitada tromboflebiiti.		

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomiteks on peavalu, vertiigo, paresteesia, kesknärvisüsteemi ärritusseisundid, müokloonid ja krampid.

Mürgistuse korral on näidustatud eliminatsiooni kiirendavad meetmed. Spetsiifilist antidooti ei ole. Tsefasoliini saab hemodialüüsida.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Esimese põlvkonna tsefalosporiinid.  
ATC-kood: J01DB04.

Tsefasoliin on bakteritsiidne esimese põlvkonna tsefalosporiinide rea antibiootikum parenteraalseks manustamiseks.

Tsefalosporiinid inhibeerivad rakuseina sünteesi (kasvufaasis), blokeerides penitsilliini siduvaid valke (*penicillin-binding proteins*, PBP-d), nagu transpeptidaasid. Tulemuseks on bakteritsiidne toime.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Tsefalosporiinide puhul on kõige olulisemaks farmakokineetiliseks-farmakodünaamiliseks indeksiks, mis korreleerub *in vivo* efektiivsusega, annustamise intervalli protsent, kus sidumata kontsentratsioon on üle tsefasoliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) sihtmärgiks olevatel liikidel (st, %T>MIK).

#### Resistentsusmehhanism

Tsefasoliini resistentsus võib põhineda ühel järgmistest mehhanismidest:

- Beeta-laktamaaside inaktiveerumine. Tsefasoliinil on suur stabiilsus gram-positiivsete bakterite penitsillinaaside vastu, kuid ainult väike stabiilsus plasmiidide beeta-laktamaaside vastu, st laiendatud spektriga beeta-laktamaaside või AmpC tüüpi kromosomaalsete beeta-laktamaaside vastu.
- Penitsilliini siduvate proteiinide vähenenud afiinsus tsefasoliinile. Pneumokokkide ja teiste streptokokkide omandatud resistentsus on tekkinud PBP-de modifitseerumisest mutatsioonide tõttu. Metitsilliin- (oksatsilliin) resistentsete stafülokokkide resistentsus on tingitud täiendava PBP tekkimisest, millel on tsefasoliini suhtes väiksem afiinsus.

- Tsefasoliini ebapiisav tungimine läbi gram-negatiivsete bakterite raku välismembraani võib põhjustada PBP-de ebapiisava inhibeerimise.
- Tsefasoliini saab rakust välja transportida aktiivsete väljavoolupumpade abil.

Tsefasoliinil on teiste tsefalosporiinide ja penitsilliinidega osaline või täielik rist-resistentsus.

### Murdepunktid

Minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIK) murdepunktid vastavalt EUCAST-ile (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2.11.2013) on:

Liigid	Tundlik	Resistentne
<i>Staphylococcus</i> spp.	Märkus <sup>A</sup>	Märkus <sup>A</sup>
Streptokokkide rühmad A, B, C ja G	Märkus <sup>B</sup>	Märkus <sup>B</sup>
Viridans-grupi streptokokid	< 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
PK/PD (liigiga mitteseotud) murdepunktid	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>A</sup> Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes tuleneb tsefoksitiini tundlikkusest, välja arvatud tseftasidiim, tsefiksiim ja tseftibuteen, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohi kasutada stafülokokk-infektsioonide raviks. Mõned metitsilliiniresistentsed *S. aureus*'e tüved on tundlikud tseftaroliini suhtes.

<sup>B</sup> Beetalaktaamide tundlikkus beeta-hemolüütiliste streptokoki rühmade A, B, C ja G suhtes tuleneb tundlikkusest penitsilliin suhtes.

### Mikrobioloogiline tundlikkus

Järgnev tabel näitab kliiniliselt olulisi patogeene, mis on klassifitseeritud tundlikeks või resistentseteks *in vitro* ja *in vivo* andmete põhjal. Tsefasoliin on mõne liigi vastu efektiivne *in vitro*, kuid mitte kliiniliselt, seetõttu on need liigid klassifitseeritud resistentsetena.

Omandatud resistentsuse levimus võib teatud mikroorganismide liikide puhul geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda ja kohalik teave on vajalik, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel, kui kohalik resistentsuse levimus on tasemel, kus tsefasoliini efektiivsus on küsitav, tuleb pöörduda teabe saamiseks ekspertide poole. Eriti raskete infektsioonide korral või ravi ebaõnnestumisel tuleb teostada mikroorganismide mikrobioloogiline diagnoosimine ja nende tundlikkuse määramine tsefasoliinile.

### **Tavaliselt tundlikud liigid**

#### Gram-positiivsed aeroobid

*Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik)

### **Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem**

#### Gram-positiivsed aeroobid

Rühma A, B, C ja G beeta-hemolüütilised streptokokid

*Staphylococcus epidermidis* (metitsilliintundlik)

*Streptococcus pneumoniae*

#### Gram-negatiivsed aeroobid

*Haemophilus influenzae*

### **Loomupäraselt resistentsed organismid**

#### Gram-positiivsed aeroobid

*Staphylococcus aureus*, metitsilliinresistente

#### Gram-negatiivsed aeroobid

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus stuartii*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*



*Serratia* spp.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Tsefasoliini manustatakse parenteraalselt. Pärast intramuskulaarse süstega 500 mg manustamist oli maksimaalne seerumis saavutatud tase ligikaudu tunni aja pärast 20...40 mikrogrammi/ml. Pärast 1 g manustamist saavutati seerumis maksimaalne tase 37...63 mikrogrammi/ml. Ühes uuringus tsefasoliini püsival intravenoosel infusioonil tervetel täiskasvanutel annusega 3,5 mg/kg ühe tunni vältel (ligikaudu 250 mg), millele järgnes 1,5 mg/kg järgmise kahe tunni vältel (ligikaudu 100 mg), saavutati kolmandaks tunniks seerumis stabiilne kontsentratsioon ligikaudu 28 mikrogrammi/ml. Alljärgnev tabel näitab tsefasoliini keskmist kontsentratsiooni seerumis pärast 1 g üksikannuse intravenooset süstet.

Seerumi kontsentratsioon ( $\mu\text{g/ml}$ ) pärast 1 g intravenooset manustamist					
5 min	15 min	30 min	1 tund	2 tund	4 tund
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

### *Jaotumine*

Tsefasoliin on 70...86% ulatuses seotud plasmavalkudega. Jaotusruumala on ligikaudu 11 l/1,73 m<sup>2</sup>. Kui tsefasoliini manustatakse ilma sapijuhade ummistuseta patsientidele, on antibiootikumi tase 90...120 minutit pärast manustamist sapis üldiselt kõrgem kui antibiootikumi tase seerumis. Vastupidi, ummistuse korral oli antibiootikumi kontsentratsioon sapis oluliselt madalam kui seerumi tase. Pärast terapeutilise annuse manustamist ajukelmepõletikuga patsientidele mõõdeti tserebrospinaalvedelikus erinevaid tsefasoliini tasemeid vahemikus 0...0,4 mikrogrammi/ml. Tsefasoliin pääseb lihtsalt läbi põletikuliste sünoviaalmembraanide ja saavutatakse antibiootikumi tase liigestes on sarnane seerumi tasemele.

### *Biotransformatsioon*

Tsefasoliin ei metaboliseeru.

### *Eritumine*

Seerumi poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja 35 minutit. Tsefasoliini eritatakse uriiniga mikrobioloogiliselt aktiivses vormis. Ligikaudu 56...89% intramuskulaarsest 500 mg annusest eritatakse esimese kuue tunni jooksul, 80% kuni peaaegu 100% eritatakse 24 tunni jooksul. Pärast intramuskulaarset 500 mg ja 1 g manustamist võib tase uriinis olla 500...4000 mikrogrammi/ml. Tsefasoliin eemaldatakse seerumist peamiselt glomerulaarfiltratsiooniga, renaalne kliirens on 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsefasoliini äge toksilisus on madal. Intravenoosel manustamisel on LD<sub>50</sub> rottidel 2400...3700 mg/kg kehakaalu kohta. Korduvtoksilisuse uuringud erinevate loomaliikidega (rott, koer) ei näidanud toksilist toimet. Koertel täheldati korduval intramuskulaarsel manustamisel siiski lihaskahjustusi. Küülikute renaalset toksilisuse uuringud näitasid tsefasoliini väikest nefrotoksilist potentsiaali. Mutageensuse või loomuringud tsefasoliini tuumorit tekitava potentsiaali kohta ei ole kättesaadavad. Loomuringud ei ole tsefasoliini teratogeenset toimet tõendanud. Fertiilsuse uuringud ja uuringud peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ei ole tõendanud tsefasoliini kahjulikke toimeid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

## 6.2 Sobimatus

Tsefasoliin on sobimatu amikatsiindisulfaadiga, amobarbitaal-naatriumiga, bleomütsiinsulfaadiga, kaltsiumglutseptaadiga, kaltsiumglükonaadiga, tsimetidiinhüdrokloriidiga, kolistiin metat-naatriumiga, erütromütsiinglutseptaadiga, kanamütsiinsulfaadiga, oksütetratsükliinhüdrokloriidiga, pentobarbitaal-naatriumiga, polümüksiin-B-sulfaadiga ja tetratsükliinhüdrokloriidiga.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### Manustamiskõblikuks muudetud süste-/infusioonilahuse kõlblikkusaeg

Valmistalahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõblikuks muutmist, vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravimit tarnitakse 15 ml (tüüp I) ja 100 ml värvitust klaasist viaalides (tüüp II), mis on suletud klorobutüülkummist korgiga, mis on kaetud alumiiniumist eemaldatava kaanega, ja mis sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

Pakendis sisaldub 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Lahuse valmistamine

Iga manustamisviisi jaoks vaata tabelit täiendavate koguste ja lahuse kontsentratsioonide kohta, mis võib olla kasulik väikeste annuste vajaduse korral.

### Intravenoosne süste

Kuiv pulber tuleb lahustada vähemalt 10 ml süstevees, füsioloogilises lahuses (0,9% naatriumkloriidlahus) või 5% glükoosi lahuses.

Manustamiskõblikuks muutmise tabel intravenoosseks süsteks

Sisu viaali kohta	Minimaalne kogus lisatavat lahustit	Ligikaudne kontsentratsioon
2 g	10 ml	200 mg/ml

Tsefasoliin tuleb kolme kuni viie minuti jooksul aeglaselt süstida. Mingil juhul ei tohi lahust süstida alla 3 minuti! Seda tuleb teha otse veeni või kanüüli, mille kaudu patsiendile manustatakse intravenooset lahust.

Ühekordseid annuseid üle 1 g tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 kuni 60 minuti jooksul.

### Intravenoosne infusioon

Kuiv pulber lahustatakse 8 ml süstevees ja lahjendatakse 50...100 ml sobiva lahustiga. Infusiooniks saab pulbri muuta manustamiskõblikuks lahustiga otse viaalis.

### Lahjendamise tabel intravenoosseks infusiooniks

Sisu viaali kohta	Manustamiskõlblikuks muutmise	Lahjendamine	Ligikaudne kontsentratsioon
	Minimaalne kogus lisatavat lahustit	Lisatava lahusti kogus	
2 g	8 ml	50 ml... 100 ml	34 mg/ml... 19 mg/ml

Kui soovitakse väiksemaid annuseid, on soovitatav kasutada pool manustamiskõlblikuks muudetud lahusest (ligikaudu 4 ml 1 g tsefasoliiniga; st pool viaali sisu) ja lisada sobiv lahusti lõpliku 100 ml mahu saavutamiseks (saadav kontsentratsioon on ligikaudu 10 mg/ml). Vajaliku koguse lahjendatud lahust saab patsiendile manustada ettenähtud aja jooksul.

#### Sobivus intravenoosete vedelikega

Lahuse valmistamiseks sobivad järgmised lahustid:

- süstevesi,
- 50 mg/ml (5%) glükoosilahus,
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, helekollane ja seda tuleb hoida valguse eest kaitstult. Nagu kõiki parenteraalseid ravimeid, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahust võib kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja praktiliselt osakestevaba.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

834414

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.01.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.01.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2019