

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zepilen 1 g, süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Zepilen 1 g viaal sisaldab 1 g tsefasoliini (tsefasoliinnaatriumina).
INN. Cefazolinum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefasoliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: luude ja liigeste infektsioon, naha ja pehmete kudede infektsioon, kuseteede infektsioon; koos aminoglükosiididega: endokardiit ja sepsis. Operatsiooniprofülaktika (välja arvatud apendektoomia, kolorektaalkirurgia puhul). Antibiootikumide määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Staphylococcus* (välja arvatud metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus* ja metitsilliiniresistentne *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae*); uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatud annused on manustamisviisist sõltumata samad.
Zepilen'i manustatakse sügavale lihasesse või veenisüste teel.

Täiskasvanud: tavaline annus täiskasvanutele on:

Tundlike gram-positiivsete kokkide põhjustatud kerged infektsioonid: 250...500 mg iga 8 tunni järel.

Keskised kuni rasked infektsioonid: 500 mg...1 g iga 6...8 tunni järel.

Rasked eluohtlikud infektsioonid, nagu näiteks endokardiit või septitseemia: 1...1,5 g iga 6 tunni järel.
Harvadel juhtudel on manustatud ka kuni 12 g tsefasoliini.

Ägedad tüsistumata kuseteede infektsioonid: 1 g iga 12 tunni järel.

Kirurgiliste protseduuride profülaktikaks: 1 g tsefasoliini veeni- või lihasesiseselt ½...1 tund enne operatsiooni, millele järgnevalt 500 mg...1 g iga 6...8 tunni järel operatsioonile järgneva 24 tunni jooksul. Kui operatsioon kestab kauem kui kaks tundi, tuleb operatsiooni ajal manustada täiendavalt 500 mg...1 g tsefasoliini. Avatud südamel teostatud operatsiooni või proteesi implanteerimise puhul tuleks operatsioonijärgset profülaktikat jätkata 3...5 päeva.

Eakad: kasutada täiskasvanute annuseid.

Maksapuudulikkus: annuste kohandamine pole vajalik.

Neerupuudulikkus: neerupuudulikkusega patsientidel on tsefasoliini väljutamine neerude kaudu langenud. Annuste kohandamine pole vajalik, kui kreatiniini kliirens on suurem kui 55 ml/min. Küllastav algannus manustatakse vastavalt infektsiooni raskusele. Kui kreatiniini kliirens on vahemikus 35...54 ml/min tuleks annuste vahelist intervalli pikendada 8 tunnini. Kui kreatiniini

kliirens on vahemikus 11...34 ml/min, tuleb manustada pool tavalisest annusest iga 12 tunni järel. Kui kreatiniini kliirens on alla 10 ml/min, tuleb manustada pool tavalisest annusest iga 18...24 tunni järel.

Lapsed: kergete kuni keskmiste infektsioonide puhul on laste ööpäevaseks annuseks 25...50 mg/kg päevas, mis manustatakse 3...4 võrdseks annuseks jaotatuna. Raskete infektsioonide puhul on ööpäevaseks annuseks kuni 100 mg/kg, mis manustatakse 3...4 võrdseks annuseks jaotatuna.

Neerupuudulikkus: neerupuudulikkusega lastele on ettenähtud järgmised annused:

Kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus, kreatiniini kliirens 70...40 ml/min: küllastavale algannusele järgnevalt manustatakse 60% tavalisest ööpäevasest annusest osadeks jaotatuna iga 12 tunni järel.

Mõõdukas neerupuudulikkus, kreatiniini kliirens 40...20 ml/min: küllastavale algannusele järgnevalt manustatakse 25% tavalisest ööpäevasest annusest osadeks jaotatuna iga 12 tunni järel.

Raske neerupuudulikkus, kreatiniini kliirens 20...5 ml/min: küllastavale algannusele järgnevalt manustatakse 10% tavalisest ööpäevasest annusest iga 24 tunni järel.

Vastsündinud: alla 1 kuu vanuste imikute ja vastsündinute puhul pole ravimi kasutamise ohutus tõestatud.

Manustamisviis

Juhiste järgselt valmistatud Zepileni süstelahust võib manustada nii lihase- kui ka veenisiseselt. Intratekaalne manustamine pole soovitatav (vt lõik 4.4).

Viaalis oleva pulbri lahustamiseks kasutatakse manustamisviisist olenemata steriilset süsteveet vastavalt allpool olevale tabelile. Pärast süstevee lisamist tuleb viaali kõvasti loksutada, et kogu tsefasoliinnaatrium oleks lahustunud.

Viaali suurus	Lahusti kogus	Valmislahuse ligikaudne kontsentratsioon	Valmislahuse ligikaudne kogus
1 g	2,5 ml	330 mg/ml	3,0 ml

Lihasesisene manustamine: vajalik kogus juhiste järgselt valmistatud süstelahust tuleb manustada sügavale suurde lihasesse.

- *Veenisisene manustamine:* juhiste järgselt valmistatud süstelahust tuleb lahjendada minimaalselt 10 ml steriilses süstevees. Valmislahus manustatakse veeni aeglaselt 3...5 minuti jooksul. Mitte süstida kiiremini kui kolm minutit. Süstelahust võib manustada otse veeni.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus tsefalosporiinide suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega tuleb tsefasoliini manustada patsientidele, kellel on esinenud allergilisi reaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide, griseofulviini või teiste ravimite suhtes. Kirjeldatud on ristuva allergia teket penitsilliinide ja griseofulviini ning tsefalosporiinide vahel. Umbes 10% patsientidest, kes on ülitundlikud penitsilliini suhtes, on allergilised ka tsefalosporiinidele. Eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida rasked reaktsioonid, sh anafülaksia.

Allergiaanamneesi puudumisel tehakse skarifikatsioonitest ravimilahusega ning kui anamneesis esineb allergia, tuleb esialgu teha epikutaanne test ning kui see on negatiivne, siis skarifikatsioonitest. Vastust loetakse umbes 30 minuti pärast.

Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb tsefasoliini manustamine katkestada ja vajadusel manustada adrenaliini, antihistamiinikume või kortikosteroide.

Tsefalosporiinide klassi antibiootikumid võivad seonduda erütrotsüütide rakumembraanidele ja reageerida ravimivastaste antikehadega, mille tulemusena mõnikord tekib kerge hemolüütiline aneemia. Tekkida võib ristuv reaktsioon penitsilliinidega. Selline reaktsioon võib tekkida ka vastsündinutel, kui emale on enne sünnitust manustatud tsefalosporiine.

Tsefasoliin võib mõjutada laboratoorsete analüüside tulemusi – vt lõik 4.5.

Kõhulahtisusega patsientidel võib olla tekkinud pseudomembranoosne koliit, mida on kirjeldatud kõikide laiatoimespektriga antibiootikumide puhul. Raskusaste võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni. Kergetel juhtudel piisab tavaliselt ravimi manustamise katkestamisest, raskematel juhtudel tuleb tarvitusele võtta vastavad ravimeetmed.

Mao-sooletrakti haigustega patsientide puhul, eelkõige koliidi esinemisel, tuleb laiatoimespektriga antibiootikume manustada ettevaatusega.

Tsefasoliini pikaajalisel manustamisel võivad hakata vohama mittetundlikud mikroorganismid. Selliste superinfektsioonide puhul tuleb tarvitusele võtta vastavad ravimeetmed. Pikaajalist ravi saavaid patsiente tuleb superinfektsiooni sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Neerupuudulikkusega patsientide puhul on vajalik annuste vähendamine (vt lõik 4.2).

Ravimi ohutus enneaegsetel ja vastündinud lastel (alla 1 elukuu) ei ole tõestatud.

Mitte manustada tsefasoliini intratekaalselt, sel viisil manustamine on põhjustanud raskeid keksnärvisüsteemi toksilisi reaktsioone, sh. krambid.

Iga viaal sisaldab 74 mg naatriumi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid:

Etakrüühape: Loomuuringute põhjal suureneb tsefasoliiniga samaaegsel manustamisel nefrotoksilisuse risk, mis on võimalik kõikide tugevate diureetikumide kasutamisel.

Furosemiid: Loomuuringute põhjal suureneb tsefasoliiniga samaaegsel manustamisel nefrotoksilisuse risk, mis on võimalik kõikide tugevate diureetikumide kasutamisel.

Probenetsiid: Samaaegne manustamine võib tõsta tsefasoliini taset veres ja pikendada selle püsimist, mis on tõenäoliselt tingitud tsefasoliini tubulaarsekretsiooni langusest.

Tsefalosporiinide ja aminoglükosiidide kombineerimisel on täheldatud nefrotoksilisuse suurenemist.

Laboratoorsed testid:

Uriinist glükoosi määramise testid kasutades Benedicti ja Fehlingi lahuseid või vasksulfaadi testtablette, võivad anda valepositiivseid tulemusi. Spetsiifilised testid glükoosi oksüdaasi meetodil ei anna valepositiivseid tulemusi.

Coombs'i test võib anda valepositiivseid tulemusi. See võib juhtuda ka vastündinutel, kui emale on enne sünnitust manustatud tsefalosporiine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedate naistega ei ole teostatud adekvaatseid uuringuid. Loomuuringute käigus ei ole tsefasoliin vähendanud viljakust ega põhjustanud loote väärarenguid. Raseduse ajal tuleb ravimit manustada ettevaatusega ning eelnevalt hinnata oodatava kasu ja võimalike ohtude suhet. Kui tsefasoliini manustati enne keiserilõiget, oli nabaväädi veres tsefasoliini tase 25...33% võrreldes plasmakontsentratsiooniga emal. Lootel kõrvaltoimeid ei tekkinud.

Rinnaga toitmine:

Rinnapiimas on sedastatud väga madalad tsefasoliini kontsentratsioonid. Rinnaga toitvatele naistele tuleb ravimit manustada ettevaatusega ja soovitatav on rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole kirjeldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Zepilen on üldiselt hästi talutav ravim, kirjeldatud on järgmisi kõrvaltoimeid:

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: lihasesisesest süstimise järel on harva kirjeldatud valulikkuse teket, millega on mõnikord kaasnunud süstekoha induratsioon. Veenisesest süstimise järgselt on kirjeldatud veenipõletiku teket süstekohas.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: On esinenud Stevensi-Johnsoni sündroom.

Seedetrakti häired: Ravi ajal või –järgselt võib tekkida pseudomembranoosne koliit. Kirjeldatud on isulanguse, kõhulahtisuse, iivelduse, suuõõne kandidoosi ja oksendamise teket.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: kirjeldatud on sügelust genitaalide ja päraku piirkonnas, suguelundite kandidoosi ja kolpiiti.

Vere ja lümfisüsteemi häired: kirjeldatud on direktse ja indirektse Coombsi testi muutumist positiivseks, leukopeeniat, neutropeeniat, trombotsüteemiat.

Maksa ja sapiteede häired: harva on kirjeldatud alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT aktiivsuse mööduvat tõusu. Harvadel juhtudel on kirjeldatud mööduvat kolestaatilist ikterust ja hepatiiti.

Ülitundlikkusreaktsioonid: anafülaksia, ravimipalavik, eosinofiilia, nahalööve, genitaalide sügelemine.

Närvisüsteemi häired: aeg-ajalt on kirjeldatud krampihooosid, mis on sageli olnud seotud raske neerupuudulikkusega patsientidele suurte annuste manustamisega.

Neerude ja kuseteede häired: Kliiniliselt väljendunud neerupuudulikkuse puhul mööduv vere urea lämmastiku tõus. Harva on kirjeldatud interstiitsiaalset nefriiti ja teisi neeruhaigusi. Enamikul kirjeldatud juhtudest oli tegu raskete haigustega patsientidega, kes kasutasid palju erinevaid ravimeid. Põhjuslik seos pole selge.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

Sümptomitena võivad tekkida valu, veenipõletik ja üldine põletik süstekohas. Tekkida võivad ka pearinglus, peavalu, paresteesia ning samuti krampihood, eelkõige neerupuudulikkusega patsientidel. Laboratoorsetest näitajatest on täheldatud järgmisi muutusi: bilirubiini, BUNi, kreatiniini ja maksaensüümide tõus, Coombsi test võib muutuda positiivseks ning samuti on esinenud eosinofiiliat, leukopeeniat, trombotsütopeeniat, trombotsütoosi ja protrombiiniaja pikenemist.

Ravi:

Ravi peaks olema sümptomaatiline ja toetav. Kuni patsiendi seisundi stabiliseerumiseni on soovitatav jälgida vere hüübimisnäitajaid, vereloomet, maksa- ja neerufunktsioone. Krampide tekkimisel tuleb koheselt katkestada ravimi manustamine ja kasutada kliinilisel vajadusel krampivastast ravi.

Hemodialüüs ja hemoperfusioon võivad olla abiks, kuigi sellisel eesmärgil kasutamise kohta andmed puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antibakteriaalsed beetalaktaami derivaadid, tsefalosporiinid
ATC-kood: J01DB04

Tsefasoliin on bakteritsiidse toimega I generatsiooni tsefalosporiin. Ta toimib bakteritsiidsetelt nii gram-positiivsetesse kui ka –negatiivsetesse mikroorganismides, pärssides rakuseina sünteesi lõppstaadiumis.

Resistentsus. Metitsilliinresistentsed stafülokokid on tavaliselt tsefasoliinile resistentsed. *Proteus*'e indoolpositiivsed tüved (*Proteus vulgaris*), enamasti *Enterobacter cloacae* tüvesid, *Morganella morganii* ja *Providencia rettgeri* on tsefasoliinile resistentsed. *Serratia sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Actinobacter sp.*, mükobakterid, mükoplasmad ja seened on tsefasoliinile resistentsed. Tsefasoliin hüdrolüüsitakse paljude enterobakteriaalsete beetalaktamaaside poolt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Seoses vähese imendumisega mao-sooletraktist manustatakse tsefasoliini parenteraalselt. 500 mg lihasesisesel manustamisel saavutatakse plasma tippkontsentratsioon ca 30 µg/ml ligikaudu 1 tunniga. Plasmavalkudele seostub toimeainest ligikaudu 90%. Normaalse neerufunktsiooni puhul on

poolväärtusaeg ligikaudu 1,8 tundi. Tsefasoliin eritub muutumatul kujul uriiniga, 80% ravimist on 24 tundi pärast manustamist uriinist määratav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomuuringute põhjal pole tsefasoliin teratogeense ega viljakust vähendava toimega. Loomuuringutest saadud tulemuste järgi on samaaegsel tugevate diureetikumide manustamisel suurem risk neerukahjustuse tekkeks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Zepilen ei sisalda abiaineid.

6.2 Sobimatus

Tsefasoliinnaatriumi kokku segamine teiste antibiootikumide, mh. aminoglükosiididega, pole soovitatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstelahuse pulber: 30 kuud.

Valmislahus: süstelahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast, värvitust I tüüpi klaasist viaalid, mis on suletud halli klorobutüülist korgiga ja alumiiniumist kaanega.

Üks viaal sisaldab 1 g tsefasoliini (tsefasoliinnaatriumina). Karp sisaldab 1, 10, 50 või 100 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Süstelahuse valmistamine ja manustamine tuleb viia läbi aseptilisele nõutele vastavates tingimustes. Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida värvuse muutuse ja võõrosakeste osas. Zepilen viaalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, kasutamata lahusejäägid tuleb ära visata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Küpros.

8. MÜÜGILOA NUMBER

504105

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

09.12.2005/23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2010