

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cefazolin AptaPharma 1g prašak za otopinu za injekciju / infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1048 mg cefazolinnatrija što odgovara 1g cefazolina.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica Cefazolina AptaPharma od 1g sadrži 50,6 mg (2,2 mmol) natrija.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

pH otopine je u rasponu 4,7-5,1, a osmolalnost u rasponu 308-675 mOsm/kg.

Bijeli do bjelkasti prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Cefazolin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na cefazolin:

- infekcije kože i mekih tkiva
- infekcije kostiju i zglobova

Perioperacijska profilaksa. Kod operacijskih zahvata s povećanim rizikom od infekcija s anaerobnim patogenima, npr. kolorektalni zahvat, preporučuje se kombinirati s lijekom koji je djelotvoran protiv anaeroba.

Uporaba cefazolina se mora ograničiti na slučajeve gdje je nužna parenteralna primjena.

Ako je moguće treba utvrditi osjetljivost uzročnika, premda se liječenje može započeti prije negoli su poznati rezultati.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doza i način primjene ovise o mjestu i težini infekcije, te o kliničkom i bakteriološkom progresu. Potrebno je pridržavati se lokalnih terapijskih smjernica.

#### Doziranje

**Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina i  $\geq$  40 kg tjelesne mase).**

- infekcije koje su uzrokovali osjetljivi mikroorganizmi: 1 - 2 g cefazolina/dan, podijeljeno u 2-3

jednake doze.

- infekcije koje su uzrokovali umjereno osjetljivi mikroorganizmi: 3 - 4 g cefazolina/dan, podijeljeno u 3-4 jednake doze.

U slučajevima teških infekcija mogu se davati doze do najviše 6 g cefazolina/dan, podijeljeno u tri do četiri jednake doze (jedna doza svakih 6-8 sati).

### **Posebne preporuke za doziranje**

#### **Perioperativna profilaksa**

- U svrhu izbjegavanja postoperativnih infekcija kod kontaminiranih ili potencijalno kontaminiranih operacijskih zahvata preporučuju se sljedeće doze: 1 g cefazolina 30-60 minuta prije operacijskog zahvata.
- Kod duljih operacijskih zahvata (2 sata i više) primijeniti dodatnih 0,5- 1 g tijekom zahvata.
- Produljena primjena nakon operacijskog zahvata mora biti podržana nacionalnim smjernicama.

Važno je da se (1) perioperativna doza primijeni kratko prije početka operacijskog zahvata (30 min do 1 sat) kako bi razina antibiotika u serumu i tkivima bila primjerena u razdoblju prvog reza i da se (2) cefazolin, ukoliko je potrebno, primijeni u odgovarajućim razmacima tijekom operacijskog zahvata u trenucima povećane izloženosti mikroorganizmima, a kako bi se postigla dovoljna razina antibiotika u serumu.

#### **Odrasli s oštećenom funkcijom bubrega**

U odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati smanjiti dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje antibiotika u tijelu.

Niža doza se može odrediti na osnovu koncentracije antibiotika u krvi. Ukoliko to nije moguće, doziranje se određuje prema klirensu kreatinina u serumu.

#### **Doza održavanja cefazolina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega**

<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>Kreatinin u serumu (mg/100 mL)</b>	<b>Doza</b>
≥ 55	≤ 1,5	uobičajena doza i uobičajeni interval doziranja
35 – 54	1,6 – 3,0	uobičajena doza, svakih 8 sati
11 – 34	3,1 – 4,5	Pola uobičajene doze, svakih 12 sati
≤ 10	≥ 4,6	pola uobičajene doze, svakih 18-24 sata

U bolesnika na hemodijalizi režim doziranja ovisi o uvjetima dijalize.

#### **Smjernice za doziranje u odraslih**

##### **Tablica rekonstitucije za intramuskularnu injekciju**

Sadržaj u bočici	Količina otapala koju treba dodati	Prosječna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg / ml

##### **Tablica rekonstitucije za intravensku injekciju**

Sadržaj u bočici	Minimalna količina otapala koju treba dodati	Prosječna koncentracija
1 g	4 ml	220 mg / ml

#### **Pedijatrijska populacija**

#### **Infekcije koje su uzrokovali osjetljivi mikroorganizmi**

Preporučena doza je 25-50 mg/kg tjelesne mase podijeljena u dvije do četiri jednake doze, svakih 6, 8 ili 12 sati.

#### **Infekcije koje su uzrokovale umjereno osjetljivi mikroorganizmi**

Preporučena doza je do 100 mg/kg tjelesne mase podijeljena u tri do četiri jednake doze, svakih 6 ili 8 sati.

#### **Prerano rođena djeca i dojenčad mlađa od mjesec dana**

Sigurnost uporabe kod prerano rođene djece i dojenčadi mlađe od mjesec dana nije utvrđena, te se stoga ne preporučuje primjena cefazolina u tih bolesnika. Također vidjeti dio 4.4.

#### **Smjernice za doziranje u pedijatrijskoj populaciji**

##### Intravenska injekcija

Bočica 1 g: Sadržaj jedne bočice (1000 mg cefazolina) se otopi u 4 ml odgovarajućeg otapala (prosječna koncentracija 220 mg/ml). Odgovarajući volumen otopine (ml) i doziranje u mg navedeni u tablici 1.

Za intravensku primjenu ne smiju se koristiti otopine s lidokainom.

**Tablica 1:** Odgovarajući volumeni za intravensku i intramuskularnu injekciju u pedijatrijskih bolesnika

<b>Tjelesna masa</b>	<b>Jačina</b>	<b>5 kg</b>	<b>10 kg</b>	<b>15 kg</b>	<b>20 kg</b>	<b>25 kg</b>
Podijeljena doza svakih 12 sati kod doziranja 25 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Podijeljena doza svakih 8 sati kod doziranja 25 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 ml	0,38 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Podijeljena doza svakih 6 sati kod doziranja 25 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 ml	0,28 ml	0,43 ml	0,57 ml	0,71 ml
Podijeljena doza svakih 12 sati kod doziranja 50 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*
Podijeljena doza svakih 8 sati kod doziranja 50 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,38 ml	0,75 ml	1,14 ml	1,51 ml	1,89 ml
Podijeljena doza svakih 6 sati kod doziranja 50 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Podijeljena doza		167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg

svakih 8 sati kod doziranja 100 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Podijeljena doza svakih 6 sati kod doziranja 100 mg/kg tjelesne mase/dan	bočica 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*

\* Kod intramuskularne primjene kada izračunati volumen pojedine primjene iznosi više od 2 ml, preporuča se odabrati raspored doziranja s više doza kroz dan (3 ili 4) ili primijeniti injekciju na dva mjesta injiciranja

Za volumene manje od 1 ml, molimo upotrijebiti štrcaljku od 0,5 ml zbog veće preciznosti doziranja.

#### Intramuskularna injekcija

Sadržaj jedne bočice od 1 g (1000 mg cefazolina) se otopi u 4 ml odgovarajućeg otapala (prosječna koncentracija 220 mg/ml) i odgovarajući volumen (kako je prikazano u tablici 1) se povuče iz rekonstituirane otopine i primijeni intramuskularnom injekcijom.

Za primjenu u djece mlađe od 30 mjeseci ne smije se primijeniti otopina cefazolina u lidokainu (vidjeti dio 4.4.)

#### Intravenska infuzija

Doza se može primijeniti putem intravenske infuzije uz korištenje rekonstituirane i dalje razrijeđene otopine (10 mg/ml) kako je opisano u dijelu 6.6.

#### **Pedijatrijski bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega**

U djece (kao i kod odraslih) s oštećenom funkcijom bubrega možda će trebati smanjiti dozu kako bi se izbjeglo nakupljanje antibiotika u tijelu.

Niža doza se može odrediti na osnovu koncentracije antibiotika u krvi. Ukoliko to nije moguće, doziranje se određuje prema klirensu kreatinina u serumu, prema sljedećim smjernicama.

U djece s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 40-20 ml/min) dovoljno je 25% uobičajene dnevne doze podijeljeno u jednake doze svakih 12 sati.

U djece s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 20-5 ml/min) dovoljno je 10% uobičajene dnevne doze koja se daje svakih 24 sata.

Ovje smjernice se primjenjuju nakon davanja preporučene inicijalne doze. Također vidjeti dio 4.4.

#### *Stariji bolesnici:*

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

#### **Način primjene**

Cefazolin AptaPharma se može primijeniti kao duboka intramuskularna injekcija, polagana intravenska injekcija ili intravenska infuzija nakon razrjeđenja.

Volumen i vrsta otapala koje će se upotrijebiti za rekonstituciju ovise o načinu primjene.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Ako se lidokain koristi kao otapalo, dobivena otopina nikada se ne smije primijeniti intravenski (vidi dio 4.3). Treba uzeti u obzir podatke u sažetku opisa svojstava lidokaina

#### **Trajanje liječenja**

Trajanje liječenja ovisi o težini infekcije, kao i o kliničkom i bakteriološkom tijeku.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Poznata preosjetljivost na bilo koji cefalosporinski antibiotik.

Teška preosjetljivost u anamnezi (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji tip beta-laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Mora se isključiti bilo koja kontraindikacija za lidokain prije intramuskularne injekcije gdje se lidokain koristi kao otapalo (vidjeti dio 4.4). Vidjeti informacije u sažetku opisa svojstava lidokaina, posebno kontraindikacije:

- preosjetljivost na lidokain ili druge anestetike amidnog tipa u anamnezi
- neispravljeni srčani blok
- teško zatajenje srca
- intravenska primjena
- primjena kod djece mlađe od 30 mjeseci.

Otopine cefazolina koje sadrže lidokain nikad se ne smiju primijeniti intravenski.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Upozorenja

U slučaju poznate preosjetljivosti u anamnezi na peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike treba obratiti pažnju na moguću križnu preosjetljivost (vidjeti dio 4.3).

Kao i kod drugih beta-laktamskih antibakterijskih tvari, postoje podaci o ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti, s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti liječenje cefazolinom mora se odmah prekinuti i primijeniti odgovarajuće hitne mjere.

Prije početka liječenja mora se utvrditi da li bolesnik u anamnezi ima povijest teških reakcija preosjetljivosti na cefazolin, druge cefalosporine ili bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika. Također treba biti oprezan ako se cefazolin primjenjuje bolesniku koji u anamnezi ima lakše reakcije preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike.

Posebna pažnja je potrebna u bolesnika s alergijskim reakcijama (npr. alergijski rinitis ili bronhalna astma) zbog toga što je kod njih povećana opasnost od ozbiljne reakcije preosjetljivosti.

Za vrijeme primjene cefazolina može se razviti pseudomembranozni kolitis kao posljedica primjene antibiotika i može biti blag do po život opasan. Stoga je važno imati na umu ovu dijagnozu u bolesnika koji imaju proljev tijekom i nakon primjene cefazolina (vidjeti dio 4.8). Odmah treba razmotriti prekid liječenja s cefazolinom, te primjenu specifičnog liječenja protiv *Clostridium difficile*. Ne smiju se primijeniti lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Primjena u pedijatriji: Kako nema dovoljno dostupnog iskustva primjene kod prerano rođene djece i dojenčadi mlađe od mjesec dana, Cefazolin AptaPharma ne smije se primijeniti u toj kategoriji bolesnika.

Upotreba lidokaina:

Ukoliko se lidokain upotrijebi kao otapalo, tako dobivene otopine cefazolina smiju se primijeniti isključivo za intramuskularnu injekciju. Prije primjene mora se uzeti u obzir sve kontraindikacije, upozorenja i druge relevantne informacije sadržane u sažetku opisa svojstava lidokaina (vidjet dio 4.3).

Otopina lidokaina se nikada ne smije primijeniti intravenski.

#### Mjere opreza

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s glomerularnom filtracijom ispod 55 ml/min mora se

uzeti u obzir moguća akumulacija cefazolina. Prema tome potrebno je smanjiti dozu lijeka ili produžiti interval između doza (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega primjena cefazolina može biti povezana s napadajima.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili jetre, kod pothranjenosti, kao i kod produženog antimikrobnog liječenja te bolesnika prethodno stabiliziranih na antikoagulantnoj terapiji može doći do produljenja protrombinskog vremena. U tim slučajevima je za vrijeme liječenja cefazolinom potrebno pratiti protrombinsko vrijeme jer u rijetkim slučajevima može prouzročiti poremećaje zgrušavanja krvi (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8). Stoga INR (en. International Normalised Ratio) treba redovito mjeriti u bolesnika s bolestima koje imaju povećan rizik od krvarenja (npr. gastrointestinalni ulkusi), kao i u bolesnika s poremećajem koagulacije (nasljedne: npr. hemofilija; stečene: npr. parenteralna prehrana, pothranjenost, poremećena funkcija bubrega i jetre ili trombocitopenija; uzrokovane lijekovima: npr. heparinom ili drugim peroralnim antikoagulantima). Ukoliko je potrebno, može se nadomjestiti vitamin K (10 mg tjedno).

Dugotrajna ili ponavljana primjena može potaknuti porast rezistentnih mikroorganizama. Ukoliko se tijekom liječenja pojavi superinfekcija, treba poduzeti odgovarajuće mjere liječenja

#### Utjecaj na laboratorijske testove

U rijetkim slučajevima se kod ne-enzimskog testa na šećer u urinu i kod Coombsovog testa mogu pojaviti lažni pozitivni rezultati.

Ovaj lijek sadrži 50,6 mg natrija po bočici (1000 mg) što odgovara 2,53 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Antikoagulansi

Cefalosporini mogu rijetko prouzročiti poremećaje zgrušavanja krvi (vidjeti dio 4.4). Ukoliko se istovremeno koriste peroralni antikoagulansi ili visoke doze heparina, treba pažljivo nadzirati parametre zgrušavanja.

#### Vitamin K1

Neki cefalosporini kao što su cefamandol, cefazolin i cefotetan mogu utjecati na metabolizam vitamina K1, posebno u slučaju deficijencije vitamina K1. Možda će trebati nadomjestiti vitamin K1.

#### Probenecid

Zbog svog inhibicijskog učinka na diurezu bubrega, primjena probenecida inducira višu koncentraciju i produljeno vrijeme zadržavanja cefazolina u krvi.

#### Nefrotoksične tvari:

Ne može se isključiti da će se pojačati nefrotoksično djelovanje antibiotika (npr. aminoglikozida, kolistina, polimiksina B), kontrasta koji sadrže jod, organoplatskih tvari, visokih doza metotreksata, nekih antiviralnih lijekova (npr. aciklovir, foscarnet), pentamidina, ciklosporina, takrolimusa i diuretika (npr. furosemid).

Kod istodobne primjene s cefazolinom, treba pažljivo nadzirati parametre funkcije bubrega.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### *Trudnoća*

Cefazolin preko posteljice dolazi do embrija/fetusa. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na indirektnu ili direktnu štetnu učinke u smislu reproduktivne toksičnosti. Nema dostatnog iskustva u primjeni cefazolina kod trudnica. Kao mjera predostrožnosti, preporuča se izbjeci korištenje lijeka Cefazolin AptaPharma tijekom trudnoće, ukoliko primjena nije nužna.

### Dojenje

Cefazolin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, te se ne očekuju učinci kod novorođenčadi pri terapijskim dozama. Ukoliko se uoči proljev ili kandidioza kod novorođenčeta tijekom dojenja, treba prekinuti ili dojenje ili liječenje s cefazolinom.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve učinke na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cefazolin nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sljedeći pojmovi su korišteni za klasifikaciju učestalosti pojavljivanja nuspojava:

*vrlo često* ( $\geq 1/10$ )

*često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

*manje često* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

*rijetko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

*vrlo rijetko* ( $< 1/10\ 000$ )

*nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		oralna kandidijaza (kod dugotrajne primjene)	genitalna kandidijaza (monolijaza), vaginitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			povišenje ili sniženje razine glukoze u krvi (hiperglikemija ili hipoglikemija) leukopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukocitoza, granulocitoza, monocitoza, limfocitopenija, bazofilija, i eozinofilija. Ove nuspojave su reverzibilne.	poremećaji u zgrušavanju krvi i krvarenje kao posljedica Rizični bolesnici su oni s nedostatkom vitamina K ili nekog drugog faktora zgrušavanja, ili bolesnici na umjetnoj prehrani, neadekvatnoj prehrani, poremećene funkcije jetre i bubrega, trombocitopenijom i bolesnici s poremećajima	

				ili bolestima koje mogu uzrokovati krvarenje (npr. hemofilija, ulkusi na dvanaesniku). Također vidjeti dijelove 4.4 i 4.5. Sniženi hemoglobin i/ili hematokrit, anemija, agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija i hemolitička anemija.	
Poremećaji imunološkog sustava		eritem, multiformni eritem, egzantem, urtikarija, reverzibilna propusnost krvnih žila, zglobova ili sluznica (angioedem), vrućica uzrokovana lijekom i intersticijska pneumonija ili pneumonitis	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom	anafilaktički šok, oticanje grkljana uz sužavanje dišnih puteva, ubrzana srčana frekvencija, nedostatak zraka, pad krvnog tlaka, oticanje jezika, pruritus anusa, genitalni pruritus, edem lica	
Poremećaji živčanog sustava		konvulzije (kod bolesnika s oštećenjem bubrega koji su liječeni neprimjeren o visokim dozama)	omaglica, malaksalost, umor, noćne more, vrtoglavica, hiperaktivnost, nervoza ili tjeskoba, nesanica, omamljenost, slabost, navale vrućine, promjena u percepciji boja, zbunjenost i epileptogena aktivnost		
Poremećaji			pleuralni izljev,		



dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			bol u prsištu, zaduha ili sindrom respiratornog distresa, kašljanje, rinitis		
Poremećaji probavnog sustava	gubitak teka, proljev, mučnina i povraćanje  Ovi simptomi su umjereni i često će nestati tijekom ili nakon liječenja			pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji jetre i žuči			prolazno povećanje AST, ALT, gama-GT, bilirubina i/ili LDH i alkalne fosfataze u serumu, prolazni hepatitis, prolazni kolestatski ikterus		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nefrotoksičnost, intersticijski nefritis, nedefinirana nefropatija, proteinurija, prolazna povećana razina ureje u krvi (BUN-od engl. <i>Blood Urea Nitrogen</i> ), najviše u bolesnika koji istovremeno primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injekcije kod intramuskularne primjene, ponekad s otvrdnućem	može se javiti tromboflebitis kod intravenske primjene			<i>kod intramuskularne primjene (kad otapalo sadrži lidokain): sistemska reakcija na lidokain</i>

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave

svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### 4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, vrtoglavicu, paresteziju, poremećaje središnjeg živčanog sustava kao što su agitacija, mioklonija i konvulzije.

U slučaju trovanja indicirano je ubrzati eliminaciju. Specifični protuotrov ne postoji. Cefazolin se može ukloniti hemodijalizom..

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini I. generacije.  
ATK oznaka: J01DB04

Cefazolin je baktericidni cefalosporinski antibiotik prve generacije za parenteralnu primjenu.

Cefalosporini inhibiraju sintezu bakterijske stanične stijenke (u fazi rasta) kroz blokiranje proteina koji vežu penicilin (PBP; engl. *Penicillin Binding Proteins*) kao što su transpeptidaze. To rezultira baktericidnim učinkom.

#### Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Za cefalosporine se pokazalo da je najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički indeks koji je povezan s djelotvornosti *in vivo* postotak intervala doziranja tijekom kojeg razina nevezanog cefazolina u serumu nadmašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) cefazolina za ciljne mikroorganizme (tj. %T>MIK).

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija bakterija na cefazolin može biti rezultat sljedećih mehanizama:

- inaktivacija  $\beta$  laktamazama: cefazolin ima visoku otpornost u odnosu na učinke penicilinaza brojnih gram-pozitivnih bakterija, no znatno manje je otporan na brojne  $\beta$  laktamaze kodirane plazmidima npr.  $\beta$  laktamaze proširenog spektra (ESBLs) ili kromosomski kodirane  $\beta$  laktamaze tipa AmpC.
- smanjen afinitet proteina koji vežu peniciline za cefazolin: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka uzrokovana je promjenama već postojećih PBP-a (od eng. *Penicillin Binding Proteins*) kao posljedica mutacije. Za razliku od toga kod stafilokoka rezistentnih na meticilin (oksacilin) za rezistenciju prema cefazolinu odgovorno je stvaranje dodatnih PBP s umanjenim afinitetom prema cefazolinu.
- nedovoljno prodiranje cefazolina kroz vanjsku staničnu stijenku gram-negativnih bakterija može rezultirati nedovoljnom inhibicijom PBP-a.
- postojanje 'efflux pumps' tj. mehanizma kojim se aktivno izbacuje (transportira) cefazolin iz bakterijske stanice.

Cefazolin je djelomično ili u cijelosti križno rezistentan s drugim cefalosporinima i penicilinima.

#### Granične vrijednosti za cefazolin

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Europskog Povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-verzija 10.0, na snazi od 01.01.2020.* ) su sljedeće:

<b>Mikroorganizam</b>	<b>Osjetljivi (<math>\leq</math>)</b>	<b>Rezistentni (<math>&gt;</math>)</b>
Staphylococcus spp.	Napomena <sup>1</sup>	Napomena <sup>1</sup>
Streptococcus A, B, C i G	Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>
Streptococcus spp. (skupina viridans)	0,5 mg / l	0,5 mg / l
PK/PD granične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme	1 mg / l	2 mg / l

<sup>1</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine procjenjuje se prema podacima o osjetljivosti na cefoksitin, osim za cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktan, ceftibuten i ceftolozan-tazobaktam, koji nemaju granične vrijednosti te se ne smiju koristiti za liječenje stafilokoknih infekcija. Neki sojevi *S. aureus* koji su rezistentni na meticilin su osjetljivi na ceftarolin i ceftobiprol.

<sup>2</sup> Osjetljivost streptokoknih grupa A, B, C i G na cefalosporine procjenjuje se prema podacima o osjetljivosti na benzilpenicilin.

#### Mikrobiološka osjetljivost

Slijedeća tablica prikazuje klinički relevantne patogene koji su klasificirani kao osjetljivi ili rezistentni temeljem podataka dobivenih *in vitro* i *in vivo*. Cefazolin je djeltvoran protiv nekih mikroorganizama *in vitro*, ali ne i klinički i takvi mikroorganizmi su klasificirani kao rezistentni.

Budući da prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta bakterija može varirati ovisno o geografskom području i tijekom vremena, poželjno je uzeti u obzir lokalne podatke o prevalenciji rezistencije, posebno prilikom liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, mora se zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna rezistencija takva da je djelotvornost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna,.

Posebno u slučaju teških infekcija ili kod podbacivanja terapije nužno je provesti mikrobiološku dijagnozu koja uključuje identifikaciju uzročnika i ispitivanje osjetljivosti mikroorganizma na cefazolin.

#### **Uobičajeno osjetljive vrste**

##### Gram-pozitivni aerobi:

*Staphylococcus aureus* (osjetljivi na meticilin)

#### **Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem**

##### Gram-pozitivni aerobi:

Grupe A, B, C i G  $\beta$ -hemolitičkih streptokoka

*Staphylococcus epidermidis* (osjetljivi na meticilin)

*Streptococcus pneumoniae*

##### Gram-negativni aerobi:

*Haemophilus influenzae*

#### **Inherentno rezistentni mikroorganizmi**

##### Gram-pozitivni aerobi:

*Staphylococcus aureus* (rezistentni na meticilin)

##### Gram-negativni aerobi:

*Citrobacter* spp

*Enterobacter* spp

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus stuartii*

*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia* spp.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Cefazolin se primjenjuje parenteralno. Nakon intramuskularne primjene 500 mg cefazolina, vrijednost vršne koncentracije u serumu postignuta je za 1 sat u rasponu od 20 do 40 µg/ml. Nakon primjene 1 g cefazolina, vrijednost vršne koncentracije bila je od 37 do 63 µg/ml. U jednoj studiji, davanjem (zdravim odraslim dobrovoljcima) kontinuirane intravenske infuzije u dozama od 3,5 mg/kg tijekom jednog sata (tj. približno 250 mg) i 1,5 mg/kg tijekom sljedeća dva sata (tj. približno 100 mg) cefazolina postignuta je ravnotežna koncentracije u serumu od 28 µg/ml tijekom trećeg sata primjene. Tablica u nastavku prikazuje srednje vrijednosti koncentracija cefazolina u serumu nakon intravenske injekcije jednokratne doze od 1 g.

Serumske koncentracije (µg/ml) nakon intravenske primjene doze od 1g

5 min	15 min	30 min	1 sat	2 sata	4 sata
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

### Distribucija

Od 70 do 86% cefazolina se veže na bjelančevine plazme. Volumen distribucije je približno 111/1,73m<sup>2</sup>. Nakon davanja cefazolina bolesnicima bez začepjenja žučovoda, razine u žuči su znatno veće od razina u serumu u razdoblju od 90 do 120 minuta nakon primjene cefazolina. Postoji li opstrukcija žučnih vodova, tada je koncentracija antibiotika u žuči znatno manja nego u serumu. Nakon davanja cefazolina u dozi za liječenje bolesnicima s upalom moždanih ovojnica, izmjerena je koncentracija cefazolina u cerebrospinalnoj tekućini od 0 do 0,4 µg/ml. Cefazolin lako prolazi kroz upalom zahvaćenu sinovijalnu membranu te se u zglobnom prostoru koncentracija antibiotika može usporediti s razinom u serumu.

### Biotransformacija

Cefazolin se ne metabolizira.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije u serumu je otprilike 1 sat i 35 minuta. Cefazolin se izlučuje u urinu u biološki aktivnom obliku. Nakon intramuskularne injekcije od 500 mg u roku od 6 sati putem bubrega se eliminira od 56 do 89% primljene doze, a u roku od 24 sata od 80% do gotovo 100%. Nakon intramuskularnog davanja 500 mg i 1 g cefazolina postižu se koncentracije u urinu od 500 do 4000 µg/ml. Cefazolin se pretežno izlučuje glomerularnom filtracijom, a klirens bubrega je 65ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost cefazolina je niska.

Ponovljena primjena cefazolina provedena u pasa i štakora tijekom razdoblja 1-6 mjeseci kroz različite puteve primjene nije pokazala značajniji učinak na hematološke i biokemijske parametre.

Toksičnost za bubrege je zabilježena u kunića nakon ponavljane primjene, ali ne i u štakora i pasa.

Cefazolin ne pokazuje teratogeno i embriotoksično djelovanje

Ne postoje istraživanja o mutagenom i kancerogenom potencijalu cefazolina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.  
Za inkompatibilnost također vidjeti dio 4.5.

## 6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rekonstituiranu/razrijeđenu otopinu se mora odmah primijeniti.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati bočice u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice od 10 ml od bezbojnog stakla vrste III s brombutilnim gumenim čepom i „flip-off“ aluminijskom kapicom, u kartonskoj kutiji.

Pakiranje sadrži 10 bočica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

### Priprema otopine

Za svaki put primjene vidjeti tablicu za dodavanje volumena i koncentraciju otopine što može biti korisno kod dijeljenih doza.

### Intramuskularna injekcija

Cefazolin AptaPharma 1g prašak za otopinu za injekciju / infuziju:

Rekonstituirati Cefazolin AptaPharma 1g prašak za otopinu za injekciju/infuziju s jednim od dolje navedenih kompatibilnih otapala, a prema tablici za rekonstituciju koja slijedi:

- voda za injekciju
- 100 mg/ml (10%) otopina glukoze
- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida
- 5 mg/ml (0,5%) otopina lidokainklorida

Dobro protresti bočicu dok se sav prašak ne otopi i primijeniti kao duboku intramuskularnu injekciju.

### Tablica za rekonstituciju za intramuskularnu injekciju

Sadržaj bočice	Količina otapala koje se treba dodati	Prosječna koncentracija
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Za količinu otapala koju treba dodati za pedijatrijsku populaciju pogledati u dijelu 4.2- smjernice za doziranje u pedijatriji.

Upotreba lidokaina: u slučaju da se otopina lidokaina koristi kao otapalo, rekonstituirana otopina cefazolina se smije koristiti isključivo za intramuskularnu injekciju.

Prije primjene mora se uzeti u obzir sve kontraindikacije, upozorenja i druge relevantne informacije sadržane u sažetku opisa svojstava lidokaina.

Otopina s lidokainom se nikada ne smije primjeniti intravenski.

Intramuskularna injekcija koja sadrži lidokain kao otapalo je indicirana u djece koja su starija od 30 mjeseci.

#### Intravenska injekcije

Rekonstituirati Cefazolin AptaPharma 1g prašak za otopinu za injekciju / infuziju s jednim od dolje navedenih kompatibilnih otapala, a prema tablici za rekonstituciju koja slijedi:

- voda za injekciju
- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida
- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze
- 100 mg/ml (10%) otopina glukoze

Tablica za rekonstituciju za intravensku injekciju

Sadržaj bočice	Minimalna količina otapala koja se treba dodati	Prosječna koncentracija
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazolin AptaPharma treba injicirati polako, kroz tri do pet minuta. Injiciranje nikako ne smije biti kraće od 3 minute. Ubrizgava se direktno u venu ili kroz cjevčicu kroz koju bolesnik prima intravensku otopinu.

Jednokratne doze koje prelaze 1 g treba davati intravenskom infuzijom kroz 30-60 minuta.

Smjernice za pedijatrijsku populaciju:

Bočica 1 g: sadržaj jedne bočice (1000 mg cefazolina) se otopi u 4 ml kompatibilnog otapala (koncentracija približno 220 mg/ml). Volumeni otopine za korištenje kao i doza u mg prikazani su u tablici 1.

Za količinu otapala kojeg treba dodati za doziranje u pedijatrijskoj populaciji pogledajte dio 4.2.- Smjernice za doziranje u pedijatrijskoj populaciji. Za volumene manje od 1 ml, molimo upotrijebiti štrcaljku od 0,5 ml zbog veće preciznosti doziranja.

#### Intravenska infuzija

Cefazolin AptaPharma 1g prašak za otopinu za injekciju/infuziju prvo je potrebno rekonstituirati s jednim od kompatibilnih otapala navedenih za intravensku injekciju.

Daljnje razrjeđenje potrebno je provesti s jednim od od dolje navedenih kompatibilnih otapala, a prema tablici za razrjeđenje koja slijedi:

- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida
- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze
- Ringerova otopina
- otopina Ringerovog laktata
- voda za injekciju

Tablica za razrjeđenje za intravensku infuziju

Sadržaj bočice	Rekonstitucija	Razrjeđenje	Prosječna koncentracija
	Minimum otapala koje se treba dodati	Količina otapala koja se treba dodati	
1 g	4 ml	50 ml - 100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml

Otopina lijeka Cefazolin AptaPharma koja sadrži lidokain nikada se ne smije primijeniti intravenski.

Kao i kod svih lijekova koji se primjenjuju parenteralno, potrebno je prije primjene vizualno provjeriti rekonstituiranu otopinu na čestice i promjenu boje. Otopina se smije primijeniti ako je bistra i nema vidljivih čestica.

Rekonstituirana otopina je samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ul.6  
1000 Ljubljana  
Slovenija  
Telefon: +386 51 300 343  
Fax: +386 59 336 941

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-334099916

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2021./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03.09.2021.