

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefazolină AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cefazolină sodică 1048 mg echivalent cu cefazolină 1 g.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu Cefazolină AptaPharma 1 g conține sodiu 50,6 mg (2,2 mmol).

### 3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluția are un pH în intervalul 4,7 – 5,1 și osmolalitate în intervalul 308-675 mOsm/kg.

Pulbere albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Cefazolina este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții cauzate de microorganismele sensibile la cefazolină:

- infecții ale pielii și țesuturilor moi
- infecții osoase și articulare.

Profilaxia perioperatorie. Pentru intervențiile chirurgicale cu risc crescut de infecții cu agenți patogeni anaerobi, de exemplu chirurgie colorectală, se recomandă o combinație cu un medicament adecvat cu activitate împotriva anaerobilor.

Utilizarea cefazolinei trebuie limitată la cazurile în care este necesar un tratament parenteral.

Susceptibilitatea organismului cauzal la tratament trebuie testată (dacă este posibil), deși terapia poate fi inițiată înainte ca rezultatele să fie disponibile.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza, precum și modul de administrare depind de localizarea și severitatea infecției și de progresul clinic și bacteriologic. Trebuie luate în considerare recomandările terapeutice locale.

Doze

## Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani și $\geq 40$ kg greutate corporală)

- Infecții cauzate de microorganisme sensibile: 1 g - 2 g cefazolină pe zi împărțită în 2-3 doze egale.
- Infecții cauzate de microorganisme moderat sensibile: 3 g - 4 g cefazolină pe zi împărțită în 3-4 doze egale.

În cazul infecțiilor severe, doze de până la 6 g pe zi pot fi administrate în trei sau patru doze egale (o doză la fiecare 6 sau 8 ore).

### Recomandări speciale cu privire la doze

#### Profilaxia peri-operatorie

- Pentru a preveni infecția post-operatorie în chirurgia contaminată sau potențial contaminată, dozele recomandate sunt: 1 g cefazolină cu 30 – 60 minute înainte de intervenția chirurgicală
- În cazul intervențiilor chirurgicale lungi (2 ore sau mai mult) suplimentar 0,5 - 1 g cefazolină în timpul intervenției.
- Continuarea prelungită a administrării dincolo de intervenția chirurgicală trebuie susținută de ghidurile oficiale naționale.

Este important ca (1) doza preoperatorie să fie administrată cu doar (30 min până la 1 oră) înainte de începerea intervenției chirurgicale, astfel încât nivelurile adecvate de antibiotic să fie prezente în ser și țesuturi în momentul inciziei chirurgicale inițiale; și (2) cefazolina se administrează, dacă este necesar, la intervale adecvate în timpul intervenției chirurgicale pentru a furniza niveluri suficiente de antibiotic în momentele anticipate de expunere cea mai mare la organisme infecțioase.

### Pacienți adulți cu insuficiență renală

Adulții cu insuficiență renală pot avea nevoie de o doză mai mică pentru a evita suprapunerea. Această doză mai mică poate fi ghidată prin determinarea concentrațiilor sanguine. Dacă nu este posibil, doza poate fi stabilită pe baza clearance-ului creatininei.

### Terapia de întreținere cu cefazolină la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Creatinină serică (mg/100 ml)	Doza
$\geq 55$	$\leq 1,5$	Doza normală și intervalul normal de dozare
35 – 54	1.6 – 3.0	Doza normală, la fiecare 8 ore
11 – 34	3.1 – 4.5	Jumătate din doza normală la fiecare 12 ore
$\leq 10$	$\geq 4,6$	Jumătate din doza normală la fiecare 18 – 24 de ore

La pacienții cu hemodializă, programul de tratament depinde de condițiile de dializă.

### Linii directoare pentru doza pentru adulți

#### Tabel de reconstituire pentru injectare intramusculară

Conținut per flacon	Cantitatea de solvent care trebuie adăugată	Concentrația aproximativă
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

#### Tabel de reconstituire pentru injectare intravenoasă

Conținut per flacon	Cantitatea minimă de solvent care trebuie adăugată	Concentrația aproximativă

1 g	4 ml	220 mg/ml
-----	------	-----------

### **Copii și adolescenți:**

#### **Infecții cauzate de microorganisme sensibile**

Se recomandă o doză de 25-50 mg/kg greutate corporală împărțită în două până la patru doze egale pe zi (o doză la fiecare 6, 8 sau 12 ore).

#### **Infecții cauzate de microorganisme sensibile moderat**

Se recomandă o doză de până la 100 mg/kg greutate corporală împărțită în trei sau patru doze egale (o doză la fiecare 6 sau 8 ore).

#### **Prematuri și sugari cu vârsta sub 1 lună**

Deoarece siguranța utilizării la prematuri și sugari cu vârsta sub o lună nu a fost determinată, utilizarea cefazolinei la acești pacienți nu este recomandată. A se vedea, de asemenea, rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4.

### **Instrucțiuni cu privire la doza pentru copii și adolescenți**

#### **Injecție intravenoasă**

Flacon de 1 g: Conținutul unui flacon (1000 mg cefazolină) se dizolvă în 4 ml de solvent compatibil (adică concentrație de aproximativ 220 mg/ml). Volumul respectiv al acestei soluții care urmează să fie utilizat este indicat în tabelul 1, în plus față de doza în mg.

Administrarea intravenoasă de soluții de lidocaină trebuie evitată cu strictețe.

**Tabelul 1:** Volume adecvate pentru injectarea intravenoasă și intramusculară pentru pacienții copii și adolescenți

<b>Greutatea corporală</b>	<b>Concentrația</b>	<b>5 kg</b>	<b>10 kg</b>	<b>15 kg</b>	<b>20 kg</b>	<b>25 kg</b>
Doza divizată la fiecare 12 ore la 25 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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
Doza divizată la fiecare 8 ore la 25 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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
Doza divizată la fiecare 6 ore la 25 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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
Doza divizată la fiecare 12 ore la 50 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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*
Doza divizată la fiecare 8 ore la 50 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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
Doza divizată la fiecare 6 ore la 50 mg/kg greutate	Flacon de 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

corporală/zi						
Doza divizată la fiecare 8 ore la 100 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 1 g	167 mg;	333 mg;	500 mg;	667 mg;	833 mg;
		0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Doza divizată la fiecare 6 ore la 100 mg/kg greutate corporală/zi	Flacon de 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*

\* Pentru administrarea intramusculară, atunci când volumul calculat al fiecărei administrări individuale depășește 2 ml, este de preferat să selectați o schemă de dozare cu doze mai divizate pe parcursul zilei (3 sau 4) sau să împărțiți volumul care urmează să fie administrat în părți egale între două locuri de injectare diferite.

Pentru volume mai mici de 1 ml, vă rugăm să utilizați o seringă de 0,5 ml pentru o mai bună acuratețe a dozei.

### Injecție intramusculară

Conținutul unui flacon (1000 mg cefazolină) se dizolvă în 4 ml de solvent compatibil (adică concentrație de aproximativ 220 mg/ml) și volumul corespunzător (așa cum este indicat în tabelul 1) este retras din soluția reconstituită și se administrează prin injecție intramusculară.

Pentru administrarea la copii cu vârsta sub 30 de luni, cefazolina nu trebuie dizolvată în soluție de lidocaină (a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4).

### Perfuzie intravenoasă

Doza poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând soluția reconstituită și diluată în continuare (10 mg/ml) descrisă în Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 6.6.

### **Copii și adolescenți cu insuficiență renală**

Copiii cu insuficiență renală (ca și adulții) pot avea nevoie de o doză mai mică pentru a evita suprapunerea.

Această doză mai mică poate fi ghidată prin determinarea concentrațiilor sanguine. Dacă nu este posibil, doza poate fi determinată pe baza clearance-ului creatininei, în conformitate cu următoarele linii directoare.

La copiii cu afectare moderată (clearance-ul creatininei 40 – 20 ml/min), 25% din doza zilnică normală, împărțită în doze la fiecare 12 ore este suficient.

La copiii cu afectare severă (creatinină 20 – 5 ml/min) va fi de 10% din doza zilnică normală, administrată la fiecare 24 de ore este suficient.

Toate aceste recomandări sunt valabile după o doză inițială de începere. A se vedea, de asemenea, rezumatul caracteristicilor produsului, punctul 4.4.

### *Pacienți vârstnici:*

La pacienții vârstnici cu funcție renală normală nu este necesară ajustarea dozei.

### **Mod de administrare**

Cefazolină AptaPharma poate fi administrat sub formă de injecție intramusculară profundă sau prin injecție intravenoasă lentă sau perfuzie intravenoasă după diluare.

Volumul și tipul solventului care urmează să fie utilizat pentru reconstituire depind de modul de administrare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 6.6.

Dacă lidocaina este utilizată ca solvent, soluția rezultată nu trebuie administrată niciodată intravenos (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.3). Trebuie luate în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină.

### **Durata tratamentului**

Durata tratamentului depinde de severitatea infecției, precum și de progresul clinic și bacteriologic.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă.

Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la antibioticele cefalosporine.

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică) la orice alt tip de agent antibacterian beta-lactamic (peniciline, monobactame și carbapeneme).

Contraindicațiile la lidocaină trebuie excluse înainte de injectarea intramusculară de cefazolină atunci când soluția de lidocaină este utilizată ca solvent (a se vedea punctul 4.4). A se vedea informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină, în special contraindicațiile:

- antecedente cunoscute de hipersensibilitate la lidocaină sau la alte anestezice locale de tip amidă
- bloc cardiac fără ritm
- insuficiență cardiacă severă
- administrarea pe cale intravenoasă
- sugari cu vârsta sub 30 de luni

Soluțiile de cefazolină care conțin lidocaină nu trebuie administrate niciodată intravenos.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Atenționări**

În cazul oricărei hipersensibilități cunoscute la peniciline sau la alte antibiotice beta-lactamice, trebuie acordată atenție unei posibile sensibilități încrucișate (vezi pct. 4.3).

Ca în cazul tuturor agenților antibacteriani beta-lactamici, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale. În cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate, tratamentul cu cefazolină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie stabilit dacă pacientul are antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la cefazolină, la alte cefalosporine sau la orice alt tip de agent beta-lactamic. Se recomandă prudență dacă cefazolina este administrată pacienților cu antecedente de hipersensibilitate non-severă la alți agenți beta-lactamici.

Cefazolina trebuie administrată numai cu precauție deosebită pacienților cu reactivitate alergică (de exemplu rinită alergică sau astm bronșic), deoarece riscul unei reacții grave de hipersensibilitate este crescut.

Colita pseudomembranoasă asociată agentului antibacterian a fost raportată cu utilizarea cefazolinei și poate varia în severitate de la ușoară la care pune viața în pericol. Acest diagnostic trebuie luat în considerare la pacienții cu diaree în timpul sau după administrarea cefazolinei (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu cefazolină și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Utilizare la copii și adolescenți: Deoarece nu există suficiente experiențe disponibile până în prezent, Cefazolină AptaPharma nu trebuie administrat nou-născuților și bebelușilor în prima lună de viață.

Utilizarea lidocainei:

În cazul în care se utilizează o soluție de lidocaină ca solvent, soluțiile de cefazolină trebuie utilizate

numai pentru injectarea intramusculară. Înainte de utilizare, trebuie luate în considerare contraindicații la lidocaină, avertismente și alte informații relevante, astfel cum sunt detaliate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină (a se vedea pct. 4.3).

Soluția de lidocaină nu trebuie administrată niciodată intravenos.

### **Precauții**

În cazul unei insuficiențe renale cu o rată de filtrare glomerulară sub 55 ml/min, trebuie luată în considerare o acumulare de cefazolină. Prin urmare, doza trebuie redusă în consecință sau intervalul dintre doze trebuie prelungit (a se vedea pct 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală, utilizarea cefazolinei poate fi asociată cu convulsii.

Timpul prelungit de protrombină poate apărea la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică sau stare nutrițională precară, precum și la pacienții cărora li se administrează un curs prelungit de terapie antimicrobiană, iar la pacienții stabiliți anterior în timpul tratamentului anticoagulant. La acești pacienți, prelungirea timpului de protrombină trebuie monitorizată sub tratament cu cefazolină, deoarece poate provoca foarte rar boli plasmatiche de coagulare a sângelui (vezi pct. 4.5 și 4.8). Prin urmare, INR (International Normalized Ratio) trebuie măsurat în mod regulat la pacienții cu boli care pot provoca hemoragii (de exemplu ulcere gastro-intestinale), precum și la pacienții cu defecte de coagulare (moștenite: de exemplu hemofilie; dobândite: de exemplu prin hrănire parenterală, malnutriție, tulburări hepatice sau renale sau trombocitopenie; cauzate de medicamente: de exemplu, prin heparină sau alte anticoagulante orale). Vitamina K poate fi administrată (10 mg pe săptămână) dacă este necesar.

Administrarea de lungă durată și repetată poate duce la creșterea excesivă a organismelor rezistente. Dacă apare o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

### Efecte asupra testelor de laborator

În cazuri rare, testul de zahăr din urină non-enzimatic și testul Coombs pot arăta rezultate fals pozitive.

Acest medicament conține sodiu 50,6 mg per flacon (1000 mg), echivalentul a 2,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Anticoagulante

Cefalosporina poate duce foarte rar la tulburări de coagulare a sângelui (vezi pct. 4.4). Dacă se utilizează concomitent anticoagulante orale sau heparină cu doze mari, parametrii de coagulare trebuie monitorizați cu atenție.

### Vitamina K1:

Unele cefalosporine, precum cefamandol, cefazolină și cefotetan pot provoca interferențe în metabolismul vitaminei K1, în special în cazurile de deficit de vitamina K1. Acest lucru poate necesita suplimentarea cu vitamina K1.

### Probenecid:

Datorită efectului său inhibitor asupra diurezei renale, administrarea de probenecid induce o concentrație mai mare și un timp de retenție mai lung de cefazolină în sânge.

### Agenti nefrotoksici:

Nu se poate exclude faptul că efectul nefrotoxic al antibioticelor (de exemplu aminoglicozide, colistină, polimixină B), agenți de contrast care conțin iod, compuși organici cu platină, metotrexat în doză mare, unele antivirale (de exemplu, aciclovir, foscarnet), pentamidină, ciclosporină, tacrolimus și diuretice (de exemplu, furosemidă) este crescut.

Atunci când sunt administrate concomitent cu cefazolină, testele funcției renale trebuie monitorizate cu atenție.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

Cefazolina ajunge la embrion/făt prin placentă. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea pentru reproducere. Nu există suficientă experiență în utilizarea la om a cefazolinei. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Cefazolină AptaPharma în timpul sarcinii, dacă utilizarea nu este necesară.

##### *Alăptarea*

Cefazolina trece în laptele matern în concentrații foarte mici, și, prin urmare, la doze terapeutice, nu sunt așteptate efecte asupra sugarului. Dacă apar diaree sau candidoză la sugar în timpul alăptării, mama trebuie să înceteze alăptarea sau cefazolina trebuie retrasă.

##### *Fertilitatea*

Studiile la animale nu au arătat efecte asupra fertilității.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cefazolina nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse au fost utilizate următoarele terminologii:

*Foarte frecvente* ( $\geq 1/10$ )

*Frecvente* ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ )

*Mai puțin frecvente* ( $\geq 1/1,000$  la  $< 1/100$ )

*Rare* ( $\geq 1/10,000$  la  $< 1/1,000$ )

*Foarte rare* ( $< 1/10,000$ )

*Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Infecții și infestări		Candidoză orală (utilizare prelungită)	Candidoza genitală (monoliază), vaginită		
Tulburări hematologice și limfatice			Creșterea sau scăderea concentrației de glucoză din sânge (hiperglicemie sau hipoglicemie). Leucopenie, granulocitopenie, neutropenie, trombocitopenie, leucocitoză, granulocitoză, monocitoză, limfocitopenie, basofilie și eozinofilie au fost observate în analizele de	Tulburări de coagulare (a sângelui), și ca urmare, sângerări. Prezintă risc pentru aceste reacții adverse pacienții cu deficiență a vitaminei K sau a altor factori de coagulare, pacienții cu nutriție artificială sau regim alimentar inadecvat, cu tulburări ale	

			sânge. Aceste efecte sunt rare și reversibile.	funcției renale sau hepatice, trombocitopenie sau pacienții cu dereglări sau afecțiuni ce pot cauza sângerări (de exemplu hemofilie, ulcer stomacal sau duodenal). De asemenea, a se vedea pct. 4.4 și 4.5. Scăderea hemoglobinei și/sau hematocritului, anemie, agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie și anemie hemolitică.	
Tulburări ale sistemului imunitar		Eritem, eritem multiform, exantem, urticarie, permeabilitate locală reversibilă a vaselor de sânge, articulațiilor sau membranelor mucoase (angioedem), febră cauzată de medicament și pneumonie interstițială sau pneumonită.	Necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), sindromul Stevens-Johnson.	Șoc anafilactic, umflarea laringelui cu îngustarea căilor respiratorii, creșterea ritmului cardiac, dificultăți de respirație, scăderea tensiunii arteriale, umflarea limbii, prurit anal, prurit genital, edem facial.	
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii (la pacienții cu disfuncție renală, tratați cu doze prea mari).	Amețeală, stare generală de rău, oboseală. Coșmaruri, vertij, hiperactivitate, nervozitate sau anxietate, insomnie, somnolență, slăbiciune, bufeuri, tulburări de		



			vedere a culorilor, confuzie și activitate epileptogenică.		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Revărsat pleural, durere toracică, dispnee sau detresă respiratorie, tuse, rinită.		
Tulburări gastro-intestinale	Pierderea poftei de mâncare, diaree, greață și vărsături. Aceste simptome sunt de obicei moderate și dispar adesea în timpul sau după tratament.			Colită pseudo-membranoasă (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare			Creșterea temporară a concentrațiilor serice de AST, ALT, gamma GT, bilirubină și/sau LDH și a fosfatazei alcaline, hepatită tranzitorie, icter colestatic tranzitoriu.		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrotoxicitate, nefrită interstițială, nefropatie nedefinită, proteinurie, creștere temporară a azotului ureic sanguin (BUN), de obicei la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente potențial nefrotoxice.		
Tulburări generale și la nivelul locului de	Durere la locul injectării intramusculare,	Administrarea intravenoasă poate provoca			<i>Pentru forma cu administrare</i>

administrare	uneori cu indurație	tromboflebită.			<i>intramusculară (dacă solventul conține lidocaină):</i> Reacții sistemice la lidocaină
--------------	---------------------	----------------	--	--	---

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48,  
sector 1 București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului sunt cefalee, vertij, parestezie, tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt agitație, mioclonie și convulsii.

În caz de intoxicare, sunt indicate măsuri de accelerare a eliminării. Un antidot specific nu există. Cefazolina poate fi hemodializată.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grup farmacoterapeutic:

Alte antibiotice β-lactamice, cefalosporine de primă generație. Cod ATC: J01DB04

Cefazolina este un antibiotic cefalosporină bactericidă din prima generație pentru administrarea parenterală.

Cefalosporinele inhibă sinteza peretelui celular (în stadiul de creștere) prin blocarea proteinelor care leagă penicilina (PBPs) precum transpeptidazele. Rezultatul este o acțiune bactericidă.

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pentru cefalosporine, cel mai important indice farmacocinetic-farmacodinamic care se corelează cu eficacitatea in vivo s-a dovedit a fi procentul intervalului de dozare în care concentrația nelegată rămâne peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a cefazolinei pentru speciile țintă individuale (adică %T>CMI).

#### Mecanisme de rezistență

Rezistența la cefazolină se poate baza pe unul dintre următoarele mecanisme:

- Inactivarea de către beta-lactamaze: cefazolina are o stabilitate ridicată împotriva penicilinelor bacteriilor gram-pozitive, dar numai o stabilitate scăzută împotriva beta-lactamazelor codificate cu plasmidă, de exemplu beta-lactamaze cu spectru extins sau beta-lactamaze cu cod cromozomial de tip AmpC.
- Afinitate redusă a proteinelor care leagă penicilina (PBP) la cefazolină: rezistența dobândită a pneumococilor și a altor streptococi este cauzată de modificări ale PBP din cauza mutațiilor. Rezistența stafilococilor rezistenți la meticilină (oxacilină) apare din cauza formării unui PBP

- suplimentar cu o afinitate mai mică pentru cefazolină.
- Penetrarea insuficientă a cefazolinei prin peretele celular exterior al bacteriilor gram-negative poate duce la o inhibare insuficientă a PPP.
  - Cefazolina poate fi transportată în afara celulei prin pompe eflux.

Există o rezistență încrucișată parțială sau totală a cefazolinei cu alte cefalosporine și peniciline.

#### Valori critice pentru testarea sensibilității

Următoarele valori critice au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST). Valorile critice clinice ale CMI (versiunea 10.0, valabilă de la 2020-01-01).

Specii	Sensibil ( $\leq$ )	Rezistent ( $>$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>1</sup>	Nota <sup>1</sup>
Streptococ din grupele A, B, C și G	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
Streptococi din grupul Viridans	0,5 mg/l	0,5 mg/l
Valori critice PK/PD (fără corelare cu specii)	1 mg/l	2 mg/l

<sup>1</sup>Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină, cu excepția cefiximei, ceftazidimei, ceftazidimă-avibactam, ceftibuten și ceftolozan-tazobactam, care nu au valori critice și nu trebuie utilizate pentru infecții stafilococice. Unele *S. aureus* rezistente la meticilină sunt sensibile la ceftarolină și ceftobiprol.

<sup>2</sup>Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.

#### Sensibilitatea microbiologică

Tabelul următor prezintă agenți patogeni relevanți din punct de vedere clinic, clasificați ca sensibili sau rezistenți pe baza datelor in vitro și in vivo. Cefazolina este eficientă împotriva unor specii in vitro, dar nu clinic, astfel încât aceste specii sunt clasificate aici ca rezistente.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale sunt de dorit, în special în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie solicitată consilierea de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât eficacitatea cefazolinei este discutabilă. În special în cazul infecțiilor severe sau al eșecului tratamentului, trebuie efectuat un diagnostic microbiologic care să includă identificarea microorganismului și susceptibilitatea acestuia la cefazolină.

#### **Specii frecvent sensibile**

##### Aerobe Gram-pozitiv

*Staphylococcus aureus* (sensibil la meticilină)

#### **Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă**

##### Aerobe Gram-pozitiv

Streptococi beta-hemolitici din grupa A, B, C și G

*Staphylococcus epidermidis* (sensibil la meticilină)

*Streptococcus pneumoniae*

##### Aerobe Gram-negativ

*Haemophilus influenzae*

#### **Organisme rezistente în mod inerent**

##### Aerobe Gram-pozitiv

*Staphylococcus aureus*, rezistent la meticilină

## Aerobe Gram-negativ

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus stuartii*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia* spp.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbția

Cefazolina se administrează parenteral. După administrarea injecției intramusculare de 500 mg, concentrațiile plasmatice maxime obținute după aproximativ o oră au fost de 20-40 micrograme/ml. După administrarea a 1 g au fost obținute concentrații plasmatice maxime de 37-63 micrograme/ml. Într-un studiu cu perfuzie intravenoasă continuă de cefazolină la adulți sănătoși la doze de 3,5 mg/kg timp de o oră (aproximativ 250 mg), urmată de 1,5 mg/kg pentru următoarele două ore (aproximativ 100 mg) o concentrație plasmatică stabilă de aproximativ 28 micrograme/ml a fost demonstrată în a treia oră. Tabelul următor prezintă concentrația plasmatică medie de cefazolină după injectarea intravenoasă a unei singure doze de 1 g.

Concentrațiile plasmatice după 1 g intravenos (μg/mL)

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

### Distribuție

Cefazolina este legată în proporție de 70% - 86% de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de aproximativ 11 l/1,73 m<sup>2</sup>. Când cefazolina este administrată pacienților fără obstrucție a canalelor biliare, nivelurile de antibiotic la 90 – 120 minute după administrare au fost în general mai mari decât nivelurile de antibiotic din ser.

Invers, în cazul în care există obstrucție, concentrațiile de antibiotic în bilă au fost mult mai mici decât concentrațiile plasmatice. După administrarea dozelor terapeutice la pacienții cu meninge inflamate, au fost măsurate concentrații diferite de cefazolină de la 0 la 0,4 micrograme/ml în lichidul cefalorahidian. Cefazolina poate trece cu ușurință prin membranele sinoviale inflamate, iar concentrația de antibiotic obținută în articulații este similară cu concentrația plasmatică.

### Metabolizare

Cefazolina nu este metabolizată.

### Eliminarea

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de circa 1 oră și 35 de minute. Cefazolina este excretată în urină sub formă activă microbiologic. Aproximativ 56-89% dintr-o doză intramusculară de 500 mg este excretată în primele 6 ore, 80% până la aproape 100% în 24 de ore. După administrarea intramusculară a 500 mg și 1 g concentrațiile în urină pot atinge 500-4000 μg/ml. Cefazolina se elimină din plasmă prin filtrare glomerulară, clearance-ul renal este 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a cefazolinei este scăzută.

Administrarea repetată a cefazolinei la câini și șobolani timp de 1 – 6 luni pe căi diferite de administrare nu a arătat niciun efect semnificativ asupra parametrilor hematologici și biochimici.

Toxicitatea renală a fost observată după doze repetate la iepuri, dar nu și la câini sau șobolani.

Cefazolina nu a prezentat nicio activitate teratogenă sau embriotoxică.

Nu sunt disponibile studii privind mutagenitatea și carcinogenitatea cefazolinei.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Listă excipienților

Nu conține excipienți.

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Pentru incompatibilități, a se vedea, de asemenea, pct. 4.5.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Soluția reconstituită/diluată trebuie administrată imediat după reconstituire.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu depozitați la temperaturi peste 25°C.

Păstrați flacoanele în cutia exterioară pentru a le proteja de lumină.

Pentru condițiile de depozitare după reconstituirea și diluarea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră, tip III, de 10 ml, cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu detașabilă în cutie de carton.

Ambalaje cu 10 flacoane.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

#### Prepararea soluției

Pentru fiecare cale de administrare, consultați tabelul pentru volumele de adaos și concentrațiile de soluție, care pot fi utile atunci când sunt necesare doze fracționate.

#### Injecție intramusculară

Cefazolină AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Reconstituiți Cefazolină AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă cu unul dintre următorii solvenți compatibili, conform tabelului de diluție care urmează:

- Apă pentru preparate injectabile
- Soluție de glucoză 100 mg/ml (10%)
- Soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție de lidocaină HCl 5 mg/ml (0,5%)

Agitați bine până când conținutul flaconului este complet dizolvat și injectați sub formă de injecție intramusculară profundă.

Tabel de reconstituire pentru injecție intramusculară

Conținut per flacon	Cantitatea de solvent care trebuie adăugată	Concentrația aproximativă
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Pentru cantitatea de solvent care trebuie adăugată pentru copii și adolescenți, vă rugăm să consultați pct. 4.2 Instrucțiuni cu privire la doza pentru copii și adolescenți. Utilizarea lidocainei:

În cazul în care se utilizează o soluție de lidocaină ca solvent, soluțiile de cefazolină trebuie utilizate numai pentru injectarea intramusculară. Înainte de utilizare, trebuie luate în considerare contraindicațiile la lidocaină, atenționările și alte informații relevante, astfel cum sunt detaliate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lidocaină.

Soluția de lidocaină nu trebuie administrată niciodată intravenos.

Injectia intramusculară cu lidocaină ca solvent este indicată pentru copiii cu vârsta peste 30 de luni.

### Injectie intravenoasă

Reconstituiți Cefazolină AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă cu unul dintre următorii solvenți compatibili, conform tabelului de diluție care urmează:

- apă pentru preparate injectabile
- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție de glucoză 100 mg/ml (10%)

Tabel de reconstituire pentru injectare intravenoasă

Conținut per flacon	Cantitatea minimă de solvent care trebuie adăugată	Concentrația aproximativă
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazolină AptaPharma trebuie injectat lent timp de trei până la cinci minute. În nici un caz soluția nu trebuie injectată în mai puțin de 3 minute. Acest lucru trebuie făcut direct în venă sau în tubul din care pacientul primește soluție intravenoasă.

Dozele unice care depășesc 1 g trebuie administrate sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 până la 60 de minute.

Instrucțiuni cu privire la doza pentru copii și adolescenți:

Flacon de 1 g: Conținutul unui flacon (1000 mg cefazolină) se dizolvă în 4 ml de solvent compatibil (adică concentrație de aproximativ 220 mg/ml). Volumul respectiv al acestei soluții care urmează să fie utilizat este indicat în tabelul 1, în plus față de doza în mg.

Pentru cantitatea de solvent care trebuie adăugată pentru copii și adolescenți, vă rugăm să consultați 4.2 - Orientări pentru doza la copii și adolescenți. Pentru volume mai mici de 1 ml, vă rugăm să utilizați o seringă de 0,5 ml pentru o mai bună acuratețe a dozei.

### Perfuzie intravenoasă

Cefazolină Apta Pharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie mai întâi reconstituită cu unul dintre solvenții detaliați ca fiind compatibili pentru injectarea intravenoasă.

Diluarea ulterioară trebuie să aibă loc cu unul dintre următorii solvenți compatibili, conform tabelului de diluție, după cum urmează:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție Ringer
- soluție Ringer lactat
- apă pentru preparate injectabile

Tabel de diluție pentru perfuzie intravenoasă

Conținut per flacon	Reconstituire	Diluare	Concentrația aproximativă
	Cantitatea minimă de diluant care trebuie adăugată	Cantitatea de diluant care trebuie adăugată	

1 g	4 ml	50 ml – 100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml
-----	------	----------------	---------------------

Soluțiile de Cefazolină Aptapharma care conțin lidocaină nu trebuie administrate niciodată intravenos.

În ceea ce privește toate medicamentele parenterale, inspectați vizual soluția reconstituită pentru a detecta particule și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și practic lipsită de particule.

Medicamentul reconstituit este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Apta Medica Internacional d.o.o  
Likozarjeva ul. 6  
1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13795/2021/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2021.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023