

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefazolin MIP 2 g, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 2 096,72 mg cefazolinnatrium motsvarande 2 000 mg cefazolin.

En injektionsflaska innehåller 101,6 mg natrium motsvarande 4,4 mmol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cefazolin MIP är avsett för behandling av följande infektioner som orsakas av mikroorganismer som är känsliga för cefazolin

- Infektioner i hud och mjukdelar
- Infektioner i ben och leder

Perioperativ profylax. Vid kirurgiska operationer med förhöjd risk för infektioner med anaeroba patogener, t.ex. kolorektal kirurgi, rekommenderas en kombination med ett lämpligt läkemedel som är verksamt mot anaerober.

Användningen av cefazolin ska begränsas till fall där parenteral behandling är nödvändig.

Den förorsakande organismens känslighet för behandlingen ska testas (om möjligt), men terapi kan påbörjas innan resultaten finns tillgängliga.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringen och administreringssättet beror på var infektionen finns och på dess svårighetsgrad samt på de bakteriologiska fynden och det kliniska förloppet.

#### Vuxna och ungdomar (över 12 års ålder och $\geq$ 40 kg kroppsvikt)

- Infektioner som orsakats av känsliga mikroorganismer: 1 g-2 g cefazolin per dag uppdelat på 2-3 lika doser.
- Infektioner som orsakats av måttligt känsliga mikroorganismer: 3 g-4 g cefazolin per dag uppdelat på 3-4 lika doser.

För allvarliga infektioner kan doser på upp till 6 g per dag administreras, uppdelat på tre eller fyra lika stora doser (en dos var 6:e eller 8:e timme).

#### **Särskilda doseringsrekommendationer**

##### Perioperativ profylax

- För att förebygga postoperativ infektion i samband med kontaminerad eller potentiellt kontaminerad kirurgi är de rekommenderade doserna 1 g cefazolin 30-60 minuter före operation.
- Vid tidskrävande kirurgiska ingrepp (2 timmar eller mer), ytterligare 0,5-1 g cefazolin under ingreppet.
- Förlängd administrering efter det kirurgiska ingreppet ska ha stöd i nationella officiella riktlinjer.

Det är viktigt att 1) den preoperativa dosen ges precis (30 min till 1 timme) före operationens början så att adekvata antibiotikanivåer föreligger i serum och vävnader vid den tidpunkt då det första kirurgiska snittet utförs; och 2) cefazolin, om nödvändigt, administreras med lämpliga intervall under operationen för att säkerställa tillräckliga antibiotikanivåer vid de tillfällen då den största exponeringen för infektiösa organismer förväntas.

### **Vuxna patienter med nedsatt njurfunktion**

Vuxna med nedsatt njurfunktion kan behöva en lägre dos för att undvika överdosering.

Denna lägre dos kan avgöras genom fastställande av blodnivåerna av Cefazolin. Om detta inte är möjligt kan doseringen av kreatininclearance fastställas.

### **Underhållsterapi med cefazolin hos patienter med nedsatt njurfunktion**

| <b>Kreatininclearance<br/>(ml/min)</b> | <b>Serumkreatinin<br/>(mg/dl)</b> | <b>Dosering</b>                                  |
|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 55                                   | ≤ 1,5                             | Normal dos och normalt doseringsintervall        |
| 35-54                                  | 1,6-3,0                           | Normal dos var 8:e timme.                        |
| 11-34                                  | 3,1-4,5                           | Hälften av den normala dosen var 12:e timme      |
| ≤ 10                                   | ≥ 4,6                             | Hälften av den normala dosen var 18:e-24:e timme |

För hemodialyspatienter beror behandlingsschemat på dialysförhållandena.

### ***Pediatrik population:***

#### **Infektioner som orsakas av känsliga mikroorganismer**

En dos på 25-50 mg/kg kroppsvikt uppdelad på två till fyra lika stora doser per dag rekommenderas (en dos var 6:e, 8:e eller 12:e timme).

#### **Infektioner som orsakas av måttligt känsliga mikroorganismer**

En dos på upp till 100 mg/kg kroppsvikt uppdelad på tre eller fyra lika stora doser per dag rekommenderas (en dos var 6:e eller 8:e timme).

### **Prematurer och spädbarn yngre än 1 månad**

Säkerhet för prematurer och spädbarn yngre än 1 månad har inte fastställts och därför, rekommenderas inte användningen av Cefazolin för dessa patienter. Se även avsnitt 4.4.

### **Riktlinjer för pediatrik dosering**

Innehållet i en injektionsflaska (2000 mg cefazolin) löses upp i 10 ml lämplig lösning för injektion, se avsnitt 6.6 (d.v.s. en koncentration på ca 200 mg/ml). Den volym av denna lösning som ska användas i respektive fall anges i nedanstående tabell tillsammans med dosen i mg.

Alternativt kan dosen ges som intravenös infusion med hjälp av den utspädda lösning (10 mg/ml) som beskrivs i avsnitt 6.6.

| <b>Kroppsvikt</b>                                           | <b>5 kg</b>        | <b>10 kg</b>       | <b>15 kg</b>       | <b>20 kg</b>       | <b>25 kg</b>       |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Uppdelad dos var 12:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag | 63 mg;<br>0,3 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 188 mg;<br>0,95 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 313 mg;<br>1,55 ml |
| Uppdelad dos var 8:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag  | 42 mg;<br>0,2 ml   | 85 mg;<br>0,4 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 167 mg;<br>0,85 ml | 208 mg;<br>1,05 ml |
| Uppdelad dos var 6:e timme vid 25 mg/kg kroppsvikt per dag  | 31 mg;<br>0,15 ml  | 62 mg;<br>0,3 ml   | 94 mg;<br>0,45 ml  | 125 mg;<br>0,65 ml | 156 mg;<br>0,8 ml  |
| Uppdelad dos var 12:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag | 125 mg;<br>0,65 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 375 mg;<br>1,9 ml  | 500 mg;<br>2,5 ml  | 625 mg;<br>3,15 ml |
| Uppdelad dos var 8:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag  | 83 mg;<br>0,4 ml   | 166 mg;<br>0,85 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 333 mg;<br>1,65 ml | 417 mg;<br>2,1 ml  |
| Uppdelad dos var 6:e timme vid 50 mg/kg kroppsvikt per dag  | 63 mg;<br>0,3 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 188 mg;<br>0,95 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 313 mg;<br>1,55 ml |

| <b>Kroppsvikt</b>                                           | <b>5 kg</b>        | <b>10 kg</b>      | <b>15 kg</b>      | <b>20 kg</b>      | <b>25 kg</b>       |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Uppdelad dos var 8:e timme vid 100 mg/kg kroppsvikt per dag | 167 mg;<br>0,85 ml | 333 mg;<br>1,7 ml | 500 mg;<br>2,5 ml | 667 mg;<br>3,5 ml | 833 mg;<br>4,15 ml |
| Uppdelad dos var 6:e timme vid 100 mg/kg kroppsvikt per dag | 125 mg;<br>0,65 ml | 250 mg;<br>1,3 ml | 375 mg;<br>1,9 ml | 500 mg;<br>2,5 ml | 625 mg;<br>3,15 ml |

### **Pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion**

Barn med nedsatt njurfunktion kan (liksom vuxna) behöva en lägre dos för att undvika överdosering. Denna lägre dos kan avgöras genom fastställande av blodnivåerna av Cefazolin. Om detta inte är möjligt kan dosering med ledning av kreatininclearance bestämmas i enlighet med följande riktlinjer.

För barn med måttlig nedsättning (kreatininclearance 40-20 ml/min) är 25 % av den normala dagliga dosen, uppdelad på doser var 12:e timme, tillräckligt.

För barn med allvarlig nedsättning (kreatininclearance 20-5 ml/min) är 10 % av den normala dagliga dosen, som ges var 24:e timme, tillräckligt.

Alla dessa riktlinjer gäller efter en initial startdos.

Se även avsnitt 4.4.

### *Äldre patienter:*

För äldre patienter med normal njurfunktion krävs ingen dosjustering.

### **Administeringssätt**

Cefazolin MIP 2 g kan administreras som långsam intravenös injektion eller som intravenös infusion efter utspädning.

Den volym utspädningsmedel som ska användas för beredningen beror på administreringssättet.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **Behandlingstid**

Behandlingstiden beror på infektionens svårighetsgrad samt på de bakteriologiska fynden och det kliniska förloppet.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot cefazolin.

Patienter med känd överkänslighet mot cefalosporiner.

Historik av allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot alla andra typer av antibakteriella medel med betalaktam (penicillin, monobaktamer och karbapenemer).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Varningar

I fall av någon känd överkänslighet mot penicillin eller annan betalaktamantibiotika, ska man vara uppmärksam på eventuell korskänslighet (se avsnitt 4.3).

Liksom för alla antibakteriella medel med betalaktam har allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats. I fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefazolin omedelbart avbrytas och lämpliga nödgärder måste vidtas.

Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas huruvida patienten har en historik av allvarliga överkänslighetsreaktioner mot cefazolin, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av medel med betalaktam. Försiktighet ska vidtas om cefazolin ges till patienter med historik av lindrig överkänslighet mot andra medel med betalaktam.

Cefazolin ska endast administreras med särskild försiktighet till patienter med allergisk reaktivitet (t.ex. allergisk rinit eller bronkialastma) eftersom risken för allvarlig överkänslighetsreaktion är förhöjd.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med cefazolin. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom som orsakas av en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion i samband med sammandragning av kransartärerna och som kan leda till hjärtinfarkt.

Pseudomembranös kolit förknippad med antibakteriella medel har rapporterats vid användning av cefazolin och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Denna diagnos ska övervägas för patienter med diarré under eller strax efter administrering av cefazolin (se avsnitt 4.8). Avbrott i terapin med cefazolin och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Pediatrisk användning: Eftersom det saknas tillräcklig erfarenhet får Cefazolin MIP 2 g inte användas för nyfödda och spädbarn under den första levnads månaden.

#### Försiktighet

I fall av njursvikt med glomerulär filtreringshastighet under 55 ml/min måste en ackumulering av cefazolin beaktas. Därför måste doseringen sänkas i motsvarande grad eller så måste doseringsintervallet förlängas (se avsnitt 4.2).

För patienter med nedsatt njurfunktion kan användningen av cefazolin vara förknippad med kramper.

Förlängd koaguleringsstid kan uppträda hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller hos undernärda patienter, liksom hos patienter som undergår en långvarig antimikrobiell terapi samt patienter som tidigare stabiliserats på behandling med antikoagulantia. För dessa patienter måste förlängningen av koagulationstiden övervakas under behandling med cefazolin eftersom den i mycket sällsynta fall kan orsaka plasmatiske blodkoaguleringsjukdomar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Därför måste INT (International Normalised Ratio) mätas med jämna mellanrum hos patienter med sjukdomar som kan orsaka blödningar (t.ex. gastrointestinala sår) liksom hos patienter med koagulationsdefekter (ärflika: t.ex. hemofili; förvärvade: t.ex. genom parenteral matning, rubbad lever- eller njurfunktion eller trombocytopeni; orsakade av läkemedel, t.ex. av heparin eller andra orala antikoagulantia). Om nödvändigt kan vitamin K (10 mg per vecka) användas i stället.

Långvarig och upprepad administrering kan leda till tillväxt av resistenta organismer. Om det uppstår superinfektioner under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

#### Inverkan på laborietester

I sällsynta fall kan det icke-enzymatiska urinsockertestet och Coombs test visa falska positiva resultat.

Detta läkemedel innehåller 101,6 mg natrium per 2 000 mg dos, motsvarande 5,1% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Antikoagulantia

Cefalosporiner kan i mycket sällsynta fall orsaka blödningsstörningar (se 4.4) Under samtidig användning med orala antikoagulantia (t.ex. warfarin eller heparin) i höga doser ska koagulationsparametrarna övervakas.

#### Vitamin K1

Vissa cefalosporiner som cefamandol, cefazolin och cefotetan kan orsaka störningar i K1-metabolismen, särskilt i fall av brist på vitamin K1. Detta kan kräva komplettering med K1-vitamin.

#### Probenecid

På grund av dess hämmande effekt på njurdiures framkallar administreringen av probenecid en högre koncentration och en längre retentionsstid för cefazolin i blodet.

#### Aminoglykosider/diuretika

Det kan inte uteslutas att cefazolin intensifierar den nefrotoxiska effekten av aminoglykosider och snabbverkande diuretika (t.ex. furosemid). Därför ska njurfunktionen kontrolleras under samtidig behandling med dessa läkemedel.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Cefazolin når fram till embryot/fostret via moderkakan. Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användningen av cefazolin till människor. Som en försiktighetsåtgärd ska cefazolin endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning, särskilt under de tre första månaderna av graviditeten.

### Amning

Cefazolin utsöndras i modersmjölk i låga koncentrationer och därför ska det endast användas efter noggrann nytta/riskbedömning. Diarré och svampinfektion i slemhinnorna kan uppträda hos det ammade spädbarnet, så att amningen kan behöva avbrytas. Möjligheten till sensibilisering ska beaktas.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cefazolin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Beroende på dosen och behandlingens varaktighet förväntas patienterna drabbas av en eller flera av nedanstående negativa reaktioner.

| Systemorgan-klass             | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ till<br><1/10) | Mindre vanliga<br>( $\geq 1/1\ 000$ till<br><1/100) | Sällsynta<br>( $\geq 1/10\ 000$ till<br>< 1/1 000)                                                                                                                                                                                                                                                   | Mycket sällsynta<br>(< 1/10 000)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från tillgäng-<br>liga data) |
|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer |                                          | Oral candidos (långvarig användning)                | Genital candida-infektion (monoliasis), vaginit                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |
| Blodet och lymfsystemet       |                                          |                                                     | Höjning eller sänkning av blodsockernivån (hyperglykemi eller hypoglykemi). Leukopeni, granulocytopeni, neutropeni, trombocytopeni, leukocytos, granulocytos, monocytos, lymfocytopeni, basofili och eosinofili har observerats vid blodkroppsräkningar. Dessa effekter är sällsynta och reversibla. | Rubbade blodkoagulation och blödning som följd. Särskilt utsatta för risken för dessa biverkningar är patienter med brist på K-vitamin eller andra blodkoagulationsfaktorer, eller patienter som går på artificiell diet, olämplig diet, med nedsatt lever- och njurfunktion, trombocytopeni samt patienter med störningar eller sjukdomar som orsakar blödning (t.ex. hemofili, magsår och sår i tolvfingertarmen). Se även avsnitten 4.4 och 4.5. Sänkt hemoglobin och/eller hematokrit, anemi, agranulocytos, aplastisk anemi, |                                                                              |

| Systemorgan-klass                             | Vanliga<br>(≥1/100 till<br><1/10)                                                                                                                                          | Mindre vanliga<br>(≥1/1 000 till<br><1/100)                                                                                                                                                                                                                            | Sällsynta<br>(≥ 1/10 000 till<br>< 1/1 000)                                                                                                                                                                                      | Mycket sällsynta<br>(< 1/10 000)                                                                                                                                                                            | Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från tillgäng-<br>liga data) |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  | pancytopeni och<br>hemolytisk anemi.                                                                                                                                                                        |                                                                              |
| Immunsystemet                                 |                                                                                                                                                                            | Erytem, erythe-<br>ma multiforme,<br>exantem, urti-<br>karia, reversibel<br>lokal permeabi-<br>litet hos blod-<br>kärlen, lederna<br>eller slemhin-<br>norna (angio-<br>ödem), läkeme-<br>delsframkallad<br>feber och<br>interstitiell<br>pneumoni eller<br>pneumonit. | Toxisk epidermal<br>nekrolys (Lyells<br>syndrom), Stevens-<br>Johnsons syndrom.                                                                                                                                                  | Anafylaktisk<br>chock, svullen<br>larynx med<br>förträngning av<br>luftvägarna, ökad<br>puls, andtäppa,<br>sjunkande<br>blodtryck, svullen<br>tunga, anal<br>pruritus, genital<br>pruritus,<br>ansiktsödem. |                                                                              |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet      |                                                                                                                                                                            | Attacker (hos<br>patienter med<br>njursvikt om<br>doserna är<br>olämpligt höga).                                                                                                                                                                                       | Yrsel, illamående,<br>utmattning.<br>Mardrömmar, svindel,<br>hyperaktivitet, nervo-<br>sitet eller oro, sömnlös-<br>het, dåsigheit, svaghet,<br>blodvallningar, stört<br>färgseende, förvirring<br>och epileptogen<br>aktivitet. |                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
| Hjärtat                                       |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             | Kounis<br>syndrom                                                            |
| Andningsvägar,<br>bröstorg och<br>mediastinum |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        | Utgjutning i lung-<br>sacken, bröstsmärtor,<br>dyspné eller respi-<br>ratorisk distress, hosta,<br>rinit.                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
| Magtarmkanale<br>n                            | Minskad aptit,<br>diarré, illa-<br>mående och<br>kräkningar.<br>Dessa symp-<br>tom är vanligen<br>måttliga och<br>försvinner ofta<br>under eller<br>efter<br>behandlingen. |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  | Pseudomembranös<br>kolit (se avsnitt<br>4.4)                                                                                                                                                                |                                                                              |
| Lever och<br>gallvägar                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tillfällig ökning av<br>serumkoncentrationern<br>a av AST, ALT,<br>gamma GT, bilirubin<br>och/eller LDH och<br>alkalint fosfat, över-<br>gående hepatit,<br>övergående kolestatisk<br>gulshot.                                   |                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |

| Systemorgan-klass                                                            | Vanliga<br>(≥1/100 till<br><1/10)                                                                | Mindre vanliga<br>(≥1/1 000 till<br><1/100)                 | Sällsynta<br>(≥ 1/10 000 till<br>< 1/1 000)                                                                                                                                                                                            | Mycket sällsynta<br>(< 1/10 000) | Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från tillgäng-<br>liga data) |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Njurar och<br>urinvägar                                                      |                                                                                                  |                                                             | Nefrotoxicitet,<br>interstitiell nefrit, diffus<br>nefropati, proteinuria,<br>tillfällig ökning av<br>blodureakväve (BUN),<br>vanligen hos patienter<br>som samtidigt<br>behandlas med andra<br>potentiellt nefrotoxiska<br>läkemedel. |                                  |                                                                              |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administreringss-<br>tället | Smärta på<br>stället där den<br>intramuskulära<br>injektionen<br>ges, ibland med<br>för hårdnad. | Intravenös<br>administrering<br>kan orsaka<br>tromboflebit. |                                                                                                                                                                                                                                        |                                  |                                                                              |

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Symptom på överdosering är huvudvärk, yrsel, parestesi, centralnervösa agitation, myokloni och konvulsioner.

I fall av förgiftning ska eliminationspåskyndande åtgärder vidtas. Något specifikt motgift finns inte. Cefazolin kan hemodialyseras.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: första generationens cefalosporin.

ATC-kod: J01DB04.

Cefazolin är ett bakteriedödande cefalosporinantibiotikum av första generationen för parenteral administrering.

Cefalosporiner hämmar cellväggssyntes (i tillväxtstadiet) genom att blockera penicillinbindande proteiner (PBP) som transpeptidaser. Resultatet är en baktericid verkan.

### **PK/PD-förhållande**

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetisk-farmakodynamiska indexet som korrelerar med in vivo-verkan visat sig vara den procentandel av doseringsintervallet vid vilken den obundna koncentrationen förblir högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av cefazolin för enskilda målarter (d.v.s. % T>MIC).

### Resistensmekanismer

Resistens mot cefazolin kan bero på någon av följande mekanismer:

- Inaktivering genom betalaktamaser: cefazolin har hög stabilitet mot penicillinaser av grampositiva bakterier, men endast låg stabilitet mot plasmidkodade betalaktamaser, t.ex. betalaktamaser med utvidgat spektrum eller kromosomalt kodade betalaktamaser av AmpC-typ.
- Minskad affinitet hos PBP till cefazolin: den förvärvade resistensen hos pneumokocker och andra streptokocker orsakas av förändringar av PBP:erna på grund av mutationer. Resistensen hos meticillin-(oxacillin-)resistenta stafylokocker beror på bildandet av en extra PBP med lägre affinitet med cefazolin.
- Otillräcklig penetrering av cefazolin genom den yttre cellväggen hos gramnegativa bakterier kan leda till ett otillräckligt hämmande av PBP:erna.
- Cefazolin kan transportas ut ur cellen genom effluxpumpar.

Det föreligger en partiell eller total korsresistens hos cefazolin med andra cefalosporiner och penicilliner.

### Brytpunkter

Brytpunkterna för minsta hämmande koncentration (MIC) enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2013-02-11) är

| Art                                  | känslig                 | resistent               |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.           | Anmärkning <sup>A</sup> | Anmärkning <sup>A</sup> |
| Streptokockgrupperna A, B, C och G   | Anmärkning <sup>B</sup> | Anmärkning <sup>B</sup> |
| Streptokocker ur viridansgruppen     | ≤ 0,5 mg/l              | > 0,5 mg/l              |
| PK/PD (ej artrelaterade)-brytpunkter | ≤ 1 mg/l                | > 2 mg/l                |

<sup>A</sup> Slutsats om stafylokockers känslighet mot cefalosporiner kan dras av cefoxitinkänsligheten, med undantag av ceftazidim, cefixim och ceftibuten som inte har brytpunkter och som inte ska användas för stafylokockinfektioner. Några meticillinresistenta *S. aureus* är känsliga mot ceftarolin.

<sup>B</sup> Slutsatser om känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G kan dras av känsligheten mot penicillin.

### Mikrobiologisk känslighet

Denna tabell visar kliniskt relevanta patogener klassificerade som känsliga eller resistenta på grundval av data *in vitro* och *in vivo*. Cefazolin är verksamt mot vissa arter *in vitro* men inte kliniskt, och därför klassificeras dessa arter här som resistenta.

Prevalensen i fråga om den förvärvade resistensen kan variera geografiskt och med tiden för de valda arterna och lokal information är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertis rådfrågas då den lokala prevalensen i fråga om resistens är sådan att effektiviteten hos cefazolin är diskutabel. Särskilt vid allvarliga infektioner eller misslyckad terapi ska en mikrobiologisk diagnos ställas med identifiering av mikroorganismen och dess känslighet mot cefazolin.

### **Allmänt känsliga arter**

#### Aeroba grampositiva

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänslig)

### **Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem**

Aeroba grampositiva

Betahemolytiska streptokocker i grupp A, B, C och G.

*Staphylococcus epidermidis* (meticillinkänslig)

*Streptococcus pneumoniae*

Aeroba gramnegativa

*Haemophilus influenzae*

### **Naturligt resistenta organismer**

Aeroba grampositiva

*Staphylococcus aureus*, meticillinresistent

Aeroba gramnegativa

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus stuartii*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia* spp.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Cefazolin administreras parenteralt. Efter administrering av 500 mg intramuskulär injektion var de maximala serumnivåer som uppnåddes efter cirka en timme 20-40 mikrogram/ml. Efter administrering av 1 g uppnåddes maximala serumnivåer på 37-63 mikrogram/ml. I en studie på friska vuxna med kontinuerlig intravenös infusion av cefazolin med doser på 3,5 mg/kg under en timme (ca 250 mg) följt av 1,5 mg/kg under de följande två timmarna (ca 100 mg) påvisades en stabil serumkoncentration på ca 28 mikrogram/ml under den tredje timmen. Nedanstående tabell visar den genomsnittliga serumkoncentrationen av cefazolin efter intravenös injektion av en enkel dos på 1 g.

| Serumkoncentration (µg/ml) efter intravenös administrering av 1 g |        |        |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------------|--------|--------|------|------|------|
| 5 min                                                             | 15 min | 30 min | 1 hr | 2 hr | 4 hr |
| 188,4                                                             | 135,8  | 106,8  | 73,7 | 45,6 | 16,5 |

### Distribution

Cefazolin till 70-86 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 11 l/1,73 m<sup>2</sup>. När cefazolin administrerades till patienter utan obstruktion i gallgången var antibiotikanivåerna 90-120 minuter efter administrering i allmänhet högre än antibiotikanivåerna i serumet. Omvänt, där obstruktioner förelåg var koncentrationerna av antibiotika i gallan mycket lägre än serumnivåerna. Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med inflammerade meninger uppmättes koncentrationer av cefazolin i ryggmärgsvätskan som varierade från 0 till 0,4 mikrogram/ml. Cefazolin kan lätt passera genom inflammerade synovialmembran och antibiotikakoncentrationen i lederna liknar serumnivåerna.

### Biotransformation

Cefazolin metaboliseras inte.

### Eliminering

Serumets halveringstid är ungefär 1 timme och 35 minuter. Cefazolin avsöndras i mikrobiologiskt aktiv form i urinen. Ungefär 56-89 % av en intramuskulär dos på 500 mg avsöndras under de sex första timmarna, 80 % till nästan 100 % avsöndras inom 24 timmar. Efter intramuskulär administrering av 500 mg och 1 g kan urinnivåerna uppgå till 500-4 000 µg/ml. Cefazolin avlägsnas från serumet huvudsakligen genom glomerulär filtrering, njurclearance är 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos cefazolin är låg. Vid intravenös applikation är LD50 hos råttor 2 400-3 700 mg/kg kroppsvikt. Studier av kronisk toxicitet hos olika djurarter (råtta, hund) visade inga tecken på toxiska effekter. Emellertid observerade muskelskada hos hundar vid upprepad intramuskulär administrering. Studier av njurtoxicitet på kaniner visade på en låg nefrotoxisk potential hos cefazolin. Mutagenicitets- eller djurförsöksstudier av den tumörframkallande potentialen hos cefazolin finns inte tillgängliga. Djurförsök har inte visat tecken på teratogena effekter av cefazolin. Fertilitetsstudier och studier på peri- och postnatal toxicitet har inte visat tecken på skadliga effekter av cefazolin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Cefazolin är inkompatibelt med amikacindisulfat, amobarbitalnatrium, bleomycinsulfat, kalciumglukoheptonat, kalciumglukonat, cimetidinhydroklorid, kolistimetatnatrium, erytromycingluceptat, kanamycinsulfat, oxytetracyklinhydroklorid, pentobarbitalnatrium, polymyxin B-sulfat och tetracyklinhydroklorid.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

### Hållbarhet för den beredda lösningen för injektioner/infusioner

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den beredda lösningen är 12 timmar vid 25°C och 24 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten tillhandahålls i färglösa injektionsflaskor på 15 ml (typ I) och 100 ml (typ II) som är förslutna med en klorobutylgummipropp, förseglad med ett snäpplock av aluminium, och som innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

Förpackningar med 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredning av lösningen

För varje administreringsväg, se tabellen för tillsättning av volymer och lösningskoncentrationer. Den kan vara till hjälp då bråkdelar av doser erfordras.

### Intravenös injektion

Det torra pulvret löses upp i minst 10 ml vatten för injektionsvätskor, fysiologisk koksaltlösning (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

### Beredningstabell för intravenös injektion

| Innehåll per injektionsflaska | Minsta mängd spädningsvätska som ska tillsättas | Ungefärlig koncentration |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| 2 g                           | 10 ml                                           | 200 mg/ml                |

Cefazolin MIP 2 g ska injiceras långsamt under tre till fem minuter. Under inga omständigheter ska lösningen injiceras under mindre än 3 minuter. Detta ska göras direkt i venen eller i den slang som patienten får intravenös lösning genom.

Enstaka doser över 1 g bör ges som intravenös infusion under 30 till 60 minuter.

### Intravenös infusion

Det torra pulvret löses upp i 8 ml vatten för injektionsvätskor och spädes till 50-100 ml med kompatibel spädningsvätska. För infusioner kan pulvret beredas med spädningsvätskan direkt i injektionsflaskan.

#### Utspädningstabell för intravenös infusion

| Innehåll per injektionsflaska | Beredning                                       | Utspädning                               | Ungefärlig koncentration |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                               | Minsta mängd spädningsvätska som ska tillsättas | Mängd spädningsvätska som ska tillsättas |                          |
| 2 g                           | 8 ml                                            | 50 ml -<br>100 ml                        | 34 mg/ml -<br>19 mg/ml   |

Om mindre doser behövs rekommenderas det att använda hälften av den beredda lösningen (cirka 4 ml med 1 g cefazolin, d.v.s. hälften av injektionsflaskans innehåll) och att lägga till en kompatibel spädningsvätska till en slutlig volym på 100 ml (resulterande koncentration cirka 10 mg/ml). Erforderlig mängd av denna utspädda lösning kan sedan administreras till patienten under den föreskrivna tiden.

#### Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Följande spädningsvätskor är lämpliga för beredning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Den beredda lösningen är klar, ljusgul och ska skyddas mot ljus.

Som för alla parenterala läkemedel ska lösningen kontrolleras visuellt efter partiklar och missfärgningar innan det administreras. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Den beredda lösningen är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Tyskland  
Telefon 0049 (0) 6842 9609 0  
Fax 0049 (0) 6842 9609 355

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

47208

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2014-03-20

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-03-15