

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefazolin TZF, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 g cefazoliny (*Cefazolinum*) w postaci cefazoliny sodowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawartość sodu wynosi 50,6 mg/g.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Biały lub prawie biały proszek, bardzo higroskopijny. Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi 4,0 do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolin TZF stosuje się do leczenia ciężkich zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca (patrz punkt 4.2 i 4.4), wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę (patrz punkt 5.1):

- zakażenia dróg oddechowych, wywołane przez *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (w tym wrażliwe i odporne na penicylinę) oraz paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A
- zakażenia układu moczowo-płciowego, wywołane przez *Escherichia coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella*
- zakażenia dróg żółciowych, wywołane przez *E. coli*, różne szczepy paciorkowców, *P. mirabilis*, *Klebsiella* i *S. aureus*
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, wywołane przez *S. aureus* (wrażliwe i odporne na penicylinę), paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A i inne szczepy paciorkowców
- zakażenia kości i stawów, wywołane przez *S. aureus*
- posocznica, wywołana przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* (wrażliwe i odporne na penicylinę), *P. mirabilis*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*
- zapalenie wsierdza, wywołane przez *S. aureus* (w tym wrażliwe i odporne na penicylinę) oraz paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A.
- profilaktyka okołoperacyjna: profilaktyka przed, w trakcie i po zabiegu w celu zmniejszenia ryzyka określonych zakażeń pooperacyjnych u pacjentów z operacjami, które klasyfikowane są jako zakaźne lub potencjalnie zakaźne.

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących odpowiedniego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka, sposób podawania i interwał dawki zależą od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, wieku, masy ciała i stanu pacjenta (np. czynność nerek).

Dorośli i młodzież >12 lat z prawidłową czynnością nerek

Zakażenia wywołane przez bardzo wrażliwe drobnoustroje:

Zwykłe dawkowanie u dorosłych wynosi 1 g do 2 g na dobę w dwóch lub trzech równych dawkach (jedna

dawka co 8 lub 12 godzin).

Zakażenia wywołane przez mniej wrażliwe drobnoustroje:

Zwykłe dawkowanie u dorosłych wynosi 3 g do 4 g na dobę w trzech lub czterech równych dawkach (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

W przypadku ciężkich i zagrażających życiu zakażeń można podać dawki od 6 do 12 g na dobę w trzech lub czterech równych dawkach (dawka co 6 do 8 godzin).

Profilaktyka okołoperacyjna: dla dorosłych i młodzieży zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g dożylnie lub domięśniowo 30 minut do 1 godziny przed zabiegiem
- przy dłuższych zabiegach chirurgicznych (np. 2 godziny lub dłużej) 0,5 g do 1 g dożylnie lub domięśniowo w trakcie operacji (podanie dostosowane do czasu trwania operacji)
- 0,5 g do 1 g dożylnie lub domięśniowo co 6 do 8 godzin przez 24 godziny po zabiegu lub w przypadku operacji, przy których zakażenie stanowiłoby szczególne ryzyko, przez okres od 3 do 5 dni.

Ważne jest, aby dawkę przedoperacyjną podać tuż przed rozpoczęciem zabiegu (30 minut do 1 godziny), tak, aby uzyskać odpowiednie stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach w momencie początkowego nacięcia chirurgicznego, oraz podawać cefazolinę, jeśli jest to konieczne, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie operacji, aby zapewnić właściwe stężenie antybiotyku w przewidywanych momentach największego narażenia na zakażenie.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą potrzebować mniejszej dawki, aby uniknąć kumulacji leku. Dawkę należy dobrać na podstawie wyników z badań stężenia cefazoliny we krwi. Jeśli nie jest to możliwe, dawkę można określić na podstawie klirensu kreatyniny.

Przy zaburzeniach czynności nerek należy podać odpowiednią dawkę początkową. Kolejne dawki należy odpowiednio dostosować, uwzględniając stopień zaburzenia czynności nerek, ciężkość zakażenia i wrażliwość patogenu.

U pacjentów hemodializowanych schemat dawkowania zależy od warunków dializy. Patrz punkt 4.4.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Kreatynina w surowicy (mg/100 ml)	Dawka dobową	Przerwa pomiędzy dawkami
≥ 55	≤ 1,5	zwykle stosowana dawka*	bez zmian
35–54	1,6–3,0	zwykle stosowana dawka*	co 8 godzin
11–34	3,1–4,5	połowa zwykle stosowanej dawki	co 12 godzin
≤ 10	≥ 4,6	połowa zwykle stosowanej dawki	co 18 do 24 godzin

*Dawka dobową dla dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Niemowlęta (powyżej miesiąca) i dzieci

Zalecana całkowita dawka dobową, w umiarkowanie ciężkich zakażeniach - 25–50 mg/kg masy ciała, podzielona na 3 do 4 pojedynczych dawek.

W przypadku ciężkich zakażeń całkowitą dawkę dobową można zwiększyć do 100 mg/kg masy ciała.

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek mogą (jak dorośli) potrzebować mniejszej dawki, aby uniknąć kumulacji leku. Mniejszą dawkę należy dobrać na podstawie wyników z badań stężenia leku we krwi. Jeśli nie jest to możliwe, dawkę można określić na podstawie klirensu kreatyniny.

Przy zaburzeniach czynności nerek należy podać odpowiednią dawkę początkową. Kolejne dawki należy odpowiednio dostosować, uwzględniając stopień zaburzenia czynności nerek, ciężkość zakażenia i wrażliwość

patogenu.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent zwykle zalecanej dawki dobowej
70–40	60% w 2 podzielonych dawkach
40–20	25% w 2 podzielonych dawkach
20–5	10% w 2 podzielonych dawkach

Wcześnieiki i male dzieci w wieku poniżej 1. miesiąca

Ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków i dzieci w wieku poniżej 1. miesiąca, nie zaleca się stosowania cefazoliny u tych pacjentów. Patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Sposób podawania

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu. Kolor roztworu może być jasno żółtawy do żółtego. Roztwór można podać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Sporządzony roztwór należy podawać głęboko domięśniowo lub dożylnie.

Nie powinno się wstrzykiwać domięśniowo więcej niż 500 mg cefazoliny w jedno miejsce.

Roztwór produktu Cefazolin TZF do wstrzykiwań domięśniowych z lidokainą nie może być podawany dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne antybiotyki cefalosporynowe.

Leku nie wolno stosować w przypadku wystąpienia wcześniejszej natychmiastowej i(lub) ciężkiej reakcji nadwrażliwości na penicylinę lub inny antybiotyk beta-laktamowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje uczuleniowe

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej, astmą oskrzelową lub katarem siennym. Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że u pacjenta nie występowały w przeszłości żadne reakcje nadwrażliwości po podaniu cefalosporyn, penicylin lub innych leków.

U pacjentów z reakcjami alergicznymi należy odstawić cefazolinę i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. W przypadku znanego uczulenia na penicylinę należy uwzględnić krzyżową reakcję alergiczną z innymi beta-laktamami, np. cefalosporynami.

Udokumentowano występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy penicylinami i cefalosporynami.

W pojedynczych przypadkach podczas leczenia cefazoliną mogą wystąpić zaburzenia krwawienia. Większe ryzyko powyższych zaburzeń występuje u pacjentów z niedoborem witaminy K lub innymi czynnikami, prowadzącymi do zaburzeń w układzie krzepnięcia (żywienie pozajelitowe, niedobory żywieniowe, zaburzenie czynności wątroby i nerek, małopłytkowość). Przyczyną zaburzeń krzepliwości krwi mogą być także choroby współistniejące (np. hemofilia, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy), wywołujące lub nasilające krwawienia. U pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami należy monitorować krzepliwość krwi. Jeżeli parametry krzepliwości krwi zmniejszają się, należy podawać witaminę K (10 mg na tydzień).

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku

U pacjentów z ciężką lub utrzymującą się biegunką należy wziąć pod uwagę wystąpienie rzekomobłoniastego

zapalenia okrężnicy, związanego ze stosowaniem antybiotyku, którego nasilenie może być od lekkiego po zagrażające życiu. W takim przypadku należy przerwać stosowanie cefazoliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Nie wolno podawać leków hamujących perystaltykę. Patrz punkt 4.8.

Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia cefazoliną, lek należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W przypadku zaburzeń czynności nerek ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 55 ml/min należy liczyć się z kumulacją cefazoliny, dlatego należy odpowiednio zmniejszyć dawkę lub wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Cefazolina z powodu niewystarczającego przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego nie nadaje się do leczenia zapalenia opon mózgowych.

Leczenie długotrwałe lub dużymi dawkami

Zaleca się regularne kontrolowanie czynności układu narządów, włącznie z czynnością nerek, wątroby i funkcją hematopoetyczną podczas długotrwałego leczenia lub stosowania dużych dawek. Istnieją raporty o podwyższonym poziomie enzymów wątrobowych i zmianach komórek krwi (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z hipertonią i niewydolnością serca należy uwzględnić zawartość sodu w roztworze do wstrzykiwania.

Cefazoliny nie należy podawać wcześniakom i noworodkom w wieku poniżej 1. miesiąca, ponieważ brak jest obecnie wystarczających danych, dotyczących stosowania leku w tych grupach wiekowych. Nie określono bezpieczeństwa jej stosowania.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wyniki testów laboratoryjnych wykrywających stężenie glukozy w moczu, przeprowadzane z zastosowaniem roztworu Benedicta lub Fehlinga, mogą być fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących cefazolinę. Cefazolina nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych, stosowanych do pomiaru stężenia glukozy w moczu.

Wyniki pośrednich i bezpośrednich testów Coombs'a również mogą być fałszywie dodatnie, np. u noworodków, których matki otrzymywały cefalosporyny.

Cefazolina nie jest przeznaczona do podawania dokanałowego. Zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy (w tym drgawki) po dokanałowym podaniu cefazoliny.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych cefazoliną notowano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa określa się jako objawy sercowo-naczyniowe występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, i mogących prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy Cefazolin TZF, zawiera 50,6 mg sodu na fiolkę co odpowiada 2,53% zalecanej przez WHO maksymalnej 2_g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antybiotyki

W badaniach *in vitro* obserwowano efekt antagonistyczny z antybiotykami, które działają bakteriostatycznie (np. tetracykliny, sulfonamidy, erytromycyna, chloramfenikol), w związku z powyższym należy rozważyć możliwość takiego działania podczas leczenia skojarzonego tymi antybiotykami i cefazoliną.

Probenecyd

Klirens nerkowy cefazoliny jest zmniejszony podczas jednoczesnego podawania probenecydu.

Leki przeciwzakrzepowe

Cefalosporyny w bardzo rzadkich przypadkach mogą prowadzić do zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawane są doustne leki przeciwzakrzepowe lub wysokie dawki heparyny, należy kontrolować parametry krzepliwości.

Leki nefrotoksyczne

Nie można wykluczyć, nasilenia nefrotoksycznego działania antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimiksyny B) i leków moczopędnych (np. furosemidu). Jeśli wymienione produkty lecznicze stosowane są jednocześnie z cefazoliną, należy uważnie monitorować parametry czynności nerek.

Witamina K1

Niektóre cefalosporyny jak cefamandol, cefazolina i cefotetan mogą zakłócać metabolizm witaminy K1, szczególnie w przypadkach niedoboru witaminy K1. W takich sytuacjach może być konieczne uzupełnienie witaminy K1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na brak odpowiedniej liczby, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, lek może być stosowany jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Dotyczy to przede wszystkim pierwszego trymestru.

Karmienie piersią

Nieznaczna ilość cefazoliny przenika do mleka matki. U karmionych mlekiem matki dzieci może to spowodować alergie, biegunkę lub kandydozę. W takich przypadkach należy wstrzymać karmienie na czas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu cefazoliny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania poniżej wymienionych działań niepożądanych podawana jest zgodnie z następującą konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niebyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Brak danych (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niebyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Brak danych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Długotrwałe lub wielokrotne stosowanie może prowadzić do nadkażenia lub kolonizacji z udziałem

					odpornych bakterii lub drożdżaków (kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy)
Choroby krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, eozynofilia, granulocytoza, niedokrwistość hemolityczna	Zaburzenia krzepnięcia krwi, krwawienia*		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne takie jak rumień, pokrzywka i świąd	Poważne reakcje uczuleniowe jak obrzęk angioneurotyczny i gorączka polekowa		Zagrażający życiu szok anafilaktyczny **	
Zaburzenia układu nerwowego					Bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, stany pobudzenia centralnego układu nerwowego, mioklonie, drgawki §
Zaburzenia układu pokarmowego	Biegunka, nudności, wymioty, utrata apetytu, wzdęcia, bóle brzucha#				Rzekomobloniaste zapalenie jelit +
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Lekkie, przemijające zwiększenie aktywności AST, ALT i fosfatazy zasadowej		Przemijające zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Śródmiąższowe zapalenie nerek i inne choroby nerek §		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle i stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia	Zapalenie żyły, zakrzepica			
Zaburzenia serca					Zespół Kounisa

* Zagrożeni są pacjenci z czynnikami ryzyka, które prowadzą do niedoboru witaminy K lub wpływają na inne mechanizmy krzepnięcia krwi oraz pacjenci z chorobami, które wywołują lub mogą zwiększać krwawienia.

** który może wymagać natychmiastowych środków nadzwyczajnych.

§ Szczególnie w przypadku przedawkowania lub źle dobranej dawki przy niewydolności nerek.

- # W większości przypadków są to objawy o lekkim charakterze, które często mijają podczas lub natychmiast po odstawieniu leku.
- + W przypadku wystąpienia ciężkich i długotrwałych biegunek podczas leczenia cefazoliną lub po nim należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być to oznaką ciężkiego schorzenia (rzekomobłoniastego zapalenia jelit), które musi być natychmiast leczone. Pacjent musi zaniechać wszelkiego samodzielnego leczenia lekami hamującymi perystaltykę jelit.
- § zazwyczaj u ciężko chorych pacjentów, którzy otrzymywali wiele leków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może powodować ból, zapalenie i zapalenie żyły w miejscu wstrzykiwania. Podanie pozajelitowe zbyt wysokiej dawki cefalosporyn może skutkować zawrotami głowy, parestezjami, stanami pobudzenia centralnego układu nerwowego, miokloniami i bólami głowy. Po przedawkowaniu cefalosporyn szczególnie u pacjentów z chorobami nerek mogą wystąpić skurcze.

Po przedawkowaniu mogą pojawić się następujące anormalne wyniki laboratoryjne: podwyższona wartość kreatyniny, BUN, enzymów wątrobowych i bilirubiny, dodatni odczyn Coombsa, trombocytoza, trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia i wydłużony czas protrombinowy.

Leczenie

Jeśli wystąpią drgawki, należy natychmiast odstawić produkt. Może być wskazane podanie leków przeciwdrgawkowych. Należy bardzo dokładnie monitorować czynności życiowe i odpowiednie parametry laboratoryjne. Przy silnym przedawkowaniu, szczególnie u pacjentów z uszkodzeniami nerek, w przypadku braku reakcji na inne sposoby leczenia, może być korzystne połączenie hemodializy z hemoperfuzją. Brak jednak dostępnych odpowiednich potwierdzających danych. Dializa otrzewnowa jest nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cefalosporyny pierwszej generacji.
kod ATC: J01DB04

Cefazolina jest antybiotykiem beta-laktamowym z grupy cefalosporyn do stosowania pozajelitowego.

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefazoliny polega na hamowaniu syntezy ściany komórki bakteryjnej (w fazie wzrostu) poprzez blokadę białek wiążących penicylinę (PBPs, ang. *penicillin binding-proteins*) jak np. transpeptydazy. Prowadzi to do działania bakteriobójczego.

Związek między farmakokinetyką a farmakodynamiką

Skuteczność zależy znacznie od czasu trwania leczenia, podczas którego poziom substancji czynnej wrasta ponad minimalne stężenie hamujące (MIC) drobnoustroje.

Mechanizmy oporności

Oporność na cefazolinę może opierać się na następujących mechanizmach:

- Zobojętnienie przez beta-laktamazy: Cefazolina wykazuje znaczną stabilność wobec penicylinaz bakterii Gram-dodatnich, ale bardzo małą stabilność wobec licznych kodowanych przez plazmidy beta-laktamaz, np. beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (tzw.ESBL, ang. *extended spectrum betalactamases*) lub beta-laktamazy chromosomalne typu AmpC.
- Zredukowane powinowactwo PBP wobec cefazoliny: Uzyskana oporność przy pneumokokach i innych streptokokach polega na modyfikacjach istniejących PBP jako skutek mutacji. Za oporność w przypadku stafylokokach opornych na metycylinę (oksacylinę) odpowiedzialne jest tworzenie się dodatkowych PBP o obniżonym pokrewieństwie z cefazoliną.
- Niewystarczająca penetracja cefazoliny przez zewnętrzną ściankę komórki może w przypadku bakterii Gram-ujemnych prowadzić do tego, że PBP nie zostaną wystarczająco zahamowane.
- Cefazolinę można aktywnie transportować z komórki pompami efluksowymi. Częściowa lub pełna oporność cefazoliny istnieje z innymi cefalosporynami i penicylinami.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla cefazoliny. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość mikrobiologiczna - oporność nabyta

Występowanie oporności nabytej może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów; wskazane jest także uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli to konieczne, należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności stwarza sytuację, w której zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwe.

W szczególności, w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapii należy przeprowadzić badanie mikrobiologiczne łącznie z identyfikacją drobnoustroju oraz jego wrażliwości na cefazolinę.

Dane z Niemczech na podstawie danych z ostatnich 5 lat z krajowych projektów i badań dotyczących kontroli oporności (stan: styczeń 2016 r.):

Zwykle wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Gatunki, w przypadku których nabyta oporność może stanowić problem przy stosowaniu
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (średnio wrażliwe na penicylinę)
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Proteus mirabilis</i>
Gatunki odporne z natury
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oporne na penicylinę)
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>
Inne mikroorganizmy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Podczas publikacji tabeli nie było dostępnych aktualnych danych. W literaturze prymarnej, pozycjach standardowych i zaleceniach terapeutycznych zakłada się wrażliwość.

^s Naturalna wrażliwość większości izolatów mieści się w zakresie średnio wrażliwym.

⁺ W przynajmniej jednym regionie współczynnik oporności przekracza 50%.

³ W zakresie ambulatoryjnym współczynnik oporności wynosi około <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie cefazoliny w surowicy (µg/ml) po wstrzyknięciu domięśniowym

Dawka	po 1/2 godz.	po 1 godz.	po 2 godz.	po 4 godz.	po 6 godz.	po 8 godz.
250 mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* Wartość przeciętna z dwóch badań

Stężenie cefazoliny w surowicy (µg/ml) po wstrzyknięciu dożylnym dawki 1 g

po 5 min	po 15 min	po 30 min	po 1 godz.	po 2 godz.	po 4 godz.
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Przy podaniu dożylnym czas połowicznego rozpadu wynosi ok. 1,4 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu w ciągłej infuzji dożylniej cefazoliny w dawce 3,5 mg/kg mc. (ok. 250 mg) przez godzinę, a następnie w dawce 1,5 mg/kg mc. przez kolejne dwie godziny, stężenia w surowicy w 3. godzinie wynosiły około 28 µg/ml.

U pacjentów, którzy muszą poddać się dializie otrzewnowej (2 l/h), średnie poziomy w surowicy po 24-godzinym wlewie roztworu 50 mg/l lub 150 mg/l wynosiły 10 µg/ml lub 30 µg/ml.

Przy podaniu 50 mg/l średni poziom szczytowy wyniósł 29 µg/ml (3 pacjentów) lub przy podaniu 150 mg/l 72 µg/ml (6 pacjentów).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami wynosi 65 do 92%, objętość dystrybucji około 111/1,73 m². Po podaniu cefazoliny pacjentom bez niedrożności dróg żółciowych w tkance pęcherzyka żółciowego i w płynie stężenia cefazoliny były wyższe niż w surowicy. Natomiast w przypadku niedrożności stężenia antybiotyku w żółci były znacznie niższe niż jego poziomy w surowicy.

Dyfuzja cefazoliny do płynu mózgowo-rdzeniowego (również przy zapaleniu opon mózgowych) i do cieczy wodnistej oka jest niewystarczająca.

Cefazolina przechodzi przez błonę maziową w stanie zapalnym, a jej stężenie uzyskane w obrębie stawu jest porównywalne z poziomem w surowicy.

Cefazolina łatwo przenika przez barierę łożyskową i przechodzi do krwi pępowinowej i wód płodowych. Do mleka kobiecego cefazolina przenika w niewielkich ilościach.

Biotransformacja / Eliminacja

Cefazolina wydalana jest z moczem w stanie niezmienionym, głównie przez przesączanie kłębuszkowe i w mniejszym stopniu przez sekrecję kanalikową. W ciągu pierwszych sześciu godzin wydalone zostaje około 56-89% dawki 500 mg w podaniu domięśniowym, w ciągu 24 godzin wydalone zostaje 80% do prawie 100%. Po podaniu domięśniowym dawki 500 mg i 1 g stężenia leku w moczu mogą osiągać 1000 do 4000 µg/ml. Cefazolina ulega dializie (hemodializa i dializa otrzewnowa). Ekstrakcja przy 6-godzinnej dializie wynosi 23%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dostępnych danych dotyczących mutagennego działania mutagennego ani długotrwałych badań na zwierzętach w celu stwierdzenia potencjalnego działania rakotwórczego. Badania w zakresie reprodukcji u szczurów z użyciem dawek 500 mg lub 1 g cefazoliny/kg masy ciała nie wykazały żadnego wpływu na płodność lub rozwój płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Informacje dotyczące niezgodności farmaceutycznych patrz również punkt 4.5.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwór cefazoliny przygotowany z użyciem rozpuszczalników wymienionych w punkcie 6.6 zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C oraz w lodówce (2° - 8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania, który nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (lodówka).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu leku, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 mL z bezbarwnego, przezroczystego szkła (typu III), z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I), z aluminiowym wieczkiem, w tekturowym pudełku.
1 fiolka w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworów do wstrzykiwań i infuzji

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu. Kolor roztworu może być jasno żółtawy do żółtego. Roztwór można podać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Do fiolki należy dodać 4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu, zawartość wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia.

Produkt należy podawać głęboko do mięśnia o dużej masie. Podanie domięśniowe cefazoliny rzadko wywołuje ból.

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość fiolki należy rozpuścić w co najmniej 10 ml wody do wstrzykiwań.

Produkt należy wstrzykiwać bardzo powoli, nie krócej niż przez 3 minuty.

Infuzja dożylna

Cefazolinę po wstępnym rozpuszczeniu należy rozcieńczyć do 50 ml lub 100 ml jednego z podanych poniżej płynów. Podawać przez 20 do 30 minut.

Rozpuszczalniki stosowane do przygotowania roztworów:

woda do wstrzykiwań,

0,9% roztwór chlorku sodu,

5% roztwór glukozy,

10% roztwór glukozy,

5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu,

5% roztwór glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu,

5% roztwór glukozy z 0,2% roztworem chlorku sodu,

roztwór Ringera,

roztwór Ringera z mleczanem sodu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.09.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO