

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefazolin Dali Pharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 1 g cefazoliny (w postaci cefazoliny sodowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 fiolka zawiera 2,2 mmol sodu (50,6 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

Przygotowany roztwór ma pH 4,0-6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolin Dali Pharma jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy wrażliwe na cefazolinę (patrz punkt 5.1):

- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- zakażenia kości i stawów

Profilaktyka okołoperacyjna: profilaktyka przedoperacyjna, śródoperacyjna i pooperacyjna w celu zmniejszenia częstości występowania niektórych zakażeń pooperacyjnych u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym o dużym ryzyku wystąpienia takich zakażeń.

Stosowanie cefazoliny powinno być ograniczone do przypadków, w których konieczne jest leczenie pozajelitowe.

Wrażliwość mikroorganizmu wywołującego zakażenia na leczenie powinna być zbadana (jeśli to możliwe), chociaż terapię można rozpocząć przed uzyskaniem wyników.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie jak i sposób podawania zależą od umiejscowienia i ciężkości zakażenia oraz od poprawy klinicznej i bakteriologicznej. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne terapeutyczne.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała ≥ 40 kg)

Zakażenia wywołane przez mikroorganizmy bardzo wrażliwe na cefazolinę:

Zwykle stosowana dawka wynosi od 1 g do 2 g dziennie w dwóch lub trzech równych dawkach podzielonych (jedna dawka co 8 lub 12 godzin).

Zakażenia wywołane przez mikroorganizmy mniej wrażliwe na cefazolinę:

Zwykle stosowana dawka wynosi od 3 g do 4 g dziennie w trzech lub czterech równych dawkach podzielonych (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

W przypadku ciężkich zakażeń, dawki do 6 g na dobę można podawać w trzech lub czterech równych dawkach podzielonych (jedna dawka co 6 - 8 godzin).

Profilaktyka okołoperacyjna

Aby zapobiec zakażeniom pooperacyjnym w przypadku zabiegów chirurgicznych, o dużym ryzyku wystąpienia takich zakażeń, zalecana dawka to 1 g cefazoliny 30 – 60 minut przed zabiegiem.

- W przypadku dłużej trwających zabiegów chirurgicznych (np. 2 godziny lub dłużej) dodatkowo 0,5 g do 1 g podczas zabiegu.
- Dłuższe stosowanie cefazoliny poza zabiegiem chirurgicznym powinno być poparte oficjalnymi krajowymi wytycznymi.

Ważne jest, aby (1) dawka przedoperacyjna została podana w odpowiednim czasie (30 minut do 1 godziny) przed rozpoczęciem zabiegu, tak aby stężenie antybiotyku w surowicy i tkankach było wystarczające i (2) jeżeli jest taka potrzeba, cefazolinę podawać w odpowiednich odstępach czasu w trakcie zabiegu, tak aby zapewnić wystarczające stężenie antybiotyku w czasie, gdy ryzyko zakażenia jest najwyższe.

Dorośli z niewydolnością nerek

Dorośli z niewydolnością nerek mogą wymagać zastosowania niższej dawki, aby uniknąć kumulacji leku. Niższą dawkę można dobrać na podstawie wyników badań krwi. Jeżeli nie jest to możliwe, wówczas można ustalić dawkę na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z poniższymi zaleceniami.

Leczenie podtrzymujące cefazoliną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (mL/min)	Stężenie kreatyniny we krwi (mg/100 mL)	Dawka dobową	Częstość podawania
≥ 55	≤ 1,5	zwykle stosowana dawka	bez zmian
35 - 54	1,6 - 3,0	zwykle stosowana dawka	co najmniej co 8 godzin
11 - 34	3,1 - 4,5	½ zwykle stosowanej dawki	co 12 godzin
≤ 10	≥ 4,6	½ zwykle stosowanej dawki	co 18 - 24 godziny

U pacjentów poddawanych hemodializie, schemat dawkowania zależy od warunków dializy. Patrz także punkt 4.4.

Dzieci:

Zakażenia wywołane przez mikroorganizmy bardzo wrażliwe na cefazolinę:

Zalecana całkowita dzienna dawka wynosi 25 - 50 mg/kg masy ciała w 2 – 4 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 6, 8 lub 12 godzin).

Zakażenia wywołane przez mikroorganizmy mniej wrażliwe na cefazolinę:

Zalecana całkowita dawka dzienna może zostać zwiększona do 100 mg/kg masy ciała w 3- 4 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 6 – 8 godzin).

Wcześnieiki i niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Z uwagi na to, że bezpieczeństwo stosowania cefazoliny u wcześniaków i niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca nie zostało udowodnione, nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów. Patrz również punkt 4.4.

Dawkowanie u dzieci

Masa ciała	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
------------	------	-------	-------	-------	-------

25 mg/kg masy ciała na dzień w 2 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 12 godzin)	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
25 mg/kg masy ciała na dzień w 3 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 8 godzin)	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
25 mg/kg masy ciała na dzień w 4 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 6 godzin)	31 mg	62 mg	94 mg	125mg	156 mg
50 mg/kg masy ciała na dzień w 2 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 12 godzin)	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
50 mg/kg masy ciała na dzień w 3 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 8 godzin)	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
50 mg/kg masy ciała na dzień w 4 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 6 godzin)	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
100 mg/kg masy ciała na dzień w 3 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 8 godzin)	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
100 mg/kg masy ciała na dzień w 4 równych dawkach podzielonych (1 dawka co 6 godzin)	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Dzieci z niewydolnością nerek

Dzieci z niewydolnością nerek (podobnie jak dorośli) mogą wymagać zastosowania niższej dawki, aby uniknąć kumulacji leku. Niższą dawkę leku można dobrać na podstawie wyników badań krwi. Jeżeli nie jest to możliwe, można ustalić dawkę na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z poniższymi zaleceniami.

U dzieci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 – 20 mL/min), 25% zalecanej dawki dobowej w dawkach podzielonych co 12 godzin jest wystarczającą dawką.

U dzieci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 20 – 5 mL/min), 10% zalecanej dawki dobowej co 24 godziny jest wystarczającą dawką.

Powyższe zalecenia obowiązują po zastosowaniu dawki początkowej.

Patrz również punkt 4.4

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia uzależniony jest od ciężkości zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej i bakteriologicznej.

Sposób podawania

Przygotowany roztwór podaje się głęboko domięśniowo lub powoli dożylnie w postaci wstrzyknięć lub infuzji. Objętość rozpuszczalnika zależy od sposobu podawania.

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

Nie należy stosować więcej niż 500 mg cefazoliny do pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefazolinę sodową lub inne cefalosporyny.

Występująca w przeszłości ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub inny antybiotyk beta-laktamowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów ze skłonnością do alergii, astmą oskrzelową lub katarem siennym. Przed podaniem Cefazolin Dali Pharma należy upewnić się, czy u pacjenta nie wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny i cefalosporyny). Odnotowywano alergię krzyżową cefazoliny z innymi cefalosporynami, czasami też z penicylinami.

U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi zgłaszano ciężkie i czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości (anafilaksja) (patrz punkt 4.8). Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej reakcji jest większe u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, leczenie należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia krzepliwości

W rzadkich przypadkach podczas leczenia cefazoliną mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia krwi. Czynniki ryzyka stanowi niedobór witaminy K lub zaburzenia krzepnięcia krwi z innych powodów (takich jak żywienie pozajelitowe, niedożywienie, zaburzenia czynności wątroby i nerek, małopłytkowość). Zaburzenia krzepnięcia krwi mogą wystąpić również w przebiegu chorób, które wywołują lub nasilają krwawienie (takich jak hemofilia, wrzody żołądka i jelit). W takich przypadkach podczas leczenia cefazoliną należy monitorować czy nie wydłuża się czas protrombinowy, ponieważ bardzo rzadko może dochodzić do zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.8). Z tego powodu u pacjentów z chorobami, które mogą powodować krwotoki (np. wrzody żołądka i jelit), a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (dziedzicznymi: np. hemofilia; nabytymi: np. przez żywienie pozajelitowe, niedożywienie, zaburzenia czynności wątroby lub nerek lub trombocytopenia; spowodowane lekami: np. heparyną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi) należy regularnie kontrolować Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio, INR) W przypadku niedoboru witaminy K można ją suplementować (10 mg na tydzień).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego związane z leczeniem antybiotykiem

W przypadku prawie wszystkich antybiotyków odnotowano wystąpienie zapalenia okrężnicy skojarzonego ze stosowaniem antybiotykoterapii, którego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia jelita grubego skojarzonego z antybiotykoterapią u pacjentów, u których, podczas leczenia lub po leczeniu antybiotykiem, wystąpiła biegunka. W przypadku wystąpienia zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem antybiotykiem, należy natychmiast przerwać stosowanie Cefazolin Dali Pharma i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji nie wolno podawać leków hamujących perystaltykę.

Wzrost mikroorganizmów niewrażliwych na cefazolinę

Długotrwałe stosowanie cefazoliny może być przyczyną wzrostu opornych mikroorganizmów. Dlatego należy uważnie obserwować pacjentów pod tym kątem. Jeśli w trakcie terapii wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku znacznej niewydolności nerek, przy szybkości filtracji kłębuszkowej poniżej 55 mL/min, należy spodziewać się kumulacji cefazoliny. W takiej sytuacji należy odpowiednio zmniejszyć dawkę lub wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie lub niewydolność serca

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca należy uwzględnić zawartość sodu w roztworach do wstrzykiwań.

Dzieci

Nie należy podawać cefazoliny wcześniakom i noworodkom w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cefazoliny w tej grupie wiekowej oraz nie określono bezpieczeństwa stosowania.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W rzadkich przypadkach wyniki nieenzymatycznych testów wykrywających glukozę w moczu i testów Coombsa mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Lek Cefazolin Dali Pharma nie może być podawany dokanałowo.

Odnotowano przypadki ciężkiego zatrucia ośrodkowego układu nerwowego (w tym drgawki) po podaniu dokanałowym.

Cefazolin Dali Pharma zawiera 50,6 mg sodu w 1 g cefazoliny (w postaci cefazoliny sodowej). Odpowiada to 2,53% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z ograniczoną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Antybiotyki

Nie należy stosować cefazoliny z antybiotykami, które działają bakteriostatycznie (np. tetracykliny, sulfonamidy, erytromycyna, chloramfenikol), ponieważ w testach *in vitro* obserwowano działanie antagonistyczne.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Probenecyd

Klirens nerkowy cefazoliny jest zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania probenecydu.

Stosowanie wymagające ostrożności

Leki przeciwzakrzepowe

Cefalosporyny mogą bardzo rzadko prowadzić do zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny lub warfaryny) należy kontrolować krzepliwość krwi.

Leki nefrotoksyczne

Nie można wykluczyć, że cefazolina zwiększy działanie nefrotoksyczne antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimiksyny B) oraz leków moczopędnych (np. furosemidu). Jeżeli leki te stosuje się jednocześnie z cefazoliną, należy monitorować czynność nerek.

Witamina K1

Niektóre cefalosporyny (takie jak cefamandol, cefazolina i cefotetan) mogą zakłócać metabolizm witaminy K1, zwłaszcza u pacjentów z jej niedoborem. W takich przypadkach może być konieczne suplementowanie witaminy K1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cefazolina przenika przez łożysko do zarodka i (lub) płodu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cefazoliny u kobiet w ciąży, lek można stosować w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Cefazolina przenika do mleka ludzkiego w małej ilości i dlatego w dawkach terapeutycznych nie przewiduje się żadnego wpływu na niemowlę. Jeżeli u niemowlęcia karmionego piersią wystąpi biegunka lub kandydoza, należy przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie cefazoliną. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia nadwrażliwości.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu cefazoliny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, nieukładowe zawroty głowy) mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania cefazoliny obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość występowania poniżej wymienionych działań niepożądanych podawana jest zgodnie z następującą konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

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

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

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (długotrwałe leczenie)	Kandydoza narządów płciowych (drożdżycy), zapalenie pochwy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia lub hipoglikemia). W morfologii krwi obserwowano leukopenię, granulocytopenię, neutropenię, trombocytopenię, leukocytozę, granulocytozę, monocytozę, limfocytopenię, bazofilię i eozynofilię. Zwykle są to objawy rzadko występujące i przemijające.	Zaburzenia krzepnięcia krwi i w konsekwencji krwawienie. Powyższymi działaniami niepożądanymi zagrożeni są pacjenci z niedoborem witaminy K1 lub innych czynników krzepnięcia krwi albo pacjenci otrzymujący sztuczne żywienie, na niewłaściwej diecie, z zaburzeniem czynności wątroby i nerek, z trombocytopenią

Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
				oraz u pacjentów z zaburzeniami lub schorzeniami, które powodują krwawienia (np. hemofilia, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy). Patrz także punkty 4.4 i 4.5. Obniżenie poziomu hemoglobiny i (lub) hematokrytu, niedokrwistość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia i niedokrwistość hemolityczna.
Zaburzenia układu immunologicznego		Rumień, rumień wielopostaciowy, wysypka, pokrzywka, przemijająca miejscowa przepuszczalność naczyń krwionośnych, stawów lub błon śluzowych (obrzęk naczyń i ruchowy), wywołana lekami gorączka i śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc.	Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona.	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, przyspieszone tętno, skrócenie oddechu, spadek ciśnienia krwi, obrzęk języka, świąd odbytu, świąd narządów płciowych, obrzęk twarzy.
Zaburzenia układu nerwowego		Drgawki (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych niewłaściwie dobranymi wysokimi dawkami terapeutycznymi).	Nieukładowe zawroty głowy, złe samopoczucie, zmęczenie. Koszmary senne, układowe zawroty głowy, nadmierna aktywność, nerwowość lub niepokój, bezsenność, senność, osłabienie, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia barw, splątanie i aktywność	

Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
			wywołująca padaczkę.	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Wysięk opłucnowy, ból w klatce piersiowej, duszność lub niewydolność oddechowa, kaszel, katar.	
Zaburzenia żołądka i jelit	Utrata apetytu, biegunka, nudności i wymioty. Objawy te mają zwykle umiarkowane natężenie i często zanikają podczas leczenia lub po jego zakończeniu.			Rzekomobłoniaste zapalenie jelita (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Czasowe zwiększenie stężenia w surowicy krwi AspAT, ALT, gamma GT, bilirubiny i (lub) LDH oraz fosfatazy zasadowej, przemijające zapalenie wątroby, przejściowa żółtaczka cholestatyczna.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nefrotoksyczność, śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia o niezdefiniowanej przyczynie, proteinuria, czasowe podwyższenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) zwykle u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami	

Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
			potencjalnie nefrotoksycznymi.	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania po podaniu domięśniowym, czasami ze stwardnieniem.	Podanie dożylnie może wywoływać zapalenie zakrzepowe żył.		

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 przedawkowania

Przedawkowanie może powodować ból, stan zapalny i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia. Podanie pozajelitowe dużych dawek cefalosporyn może powodować układowe zawroty głowy, parestezje i ból głowy. Przedawkowanie cefalosporyn może wywołać drgawki, zwłaszcza u pacjentów z chorobami nerek.

Przedawkowanie może być związane z następującymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych: zwiększone stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi (BUN), bilirubiny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; dodatni wynik testu Coombsa, trombocytoza lub trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia oraz wydłużony czas protrombinowy.

Leczenie przedawkowania

W razie wystąpienia drgawek należy natychmiast odstawić lek. Może być wskazane podanie leków przeciwdrgawkowych. Należy monitorować podstawowe czynności życiowe i odpowiadające im parametry laboratoryjne. Przy silnym przedawkowaniu, szczególnie u pacjentów z chorobami nerek, jeśli brak reakcji na inne sposoby leczenia, może być skuteczne równoczesne zastosowanie hemodializy z hemoperfuzją. Brak jednak potwierdzających danych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyna pierwszej generacji; kod ATC: J01DB04

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

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze cefazoliny opiera się na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicylinę (PBP), takich jak transpeptydazy.

Związek między farmakokinetyką a farmakodynamiką

W przypadku cefalosporyn wykazano, że najważniejszy wskaźnik PK/PD w korelacji ze skutecznością *in vivo* stanowi wartość procentową okresu dawkowania, gdy stężenie leku w postaci niezwiązanej pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) cefazoliny dla poszczególnych gatunków docelowych (tj. %T>MIC).

Mechanizm oporności

Oporność na cefazolinę może powstawać według poniższych mechanizmów:

- inaktywacja przez beta-laktamazy: cefazolina wykazuje wysoką stabilność wobec penicylinaz bakterii Gram-dodatnich, ale niską stabilność wobec beta-laktamaz kodowanych przez geny plazmidowe (np. beta-laktamazy o rozszerzonym zakresie działania, ESBLs) lub beta-laktamaz typu AmpC kodowanych przez geny chromosomalne,
- zmniejszenie powinowactwa białek PBP do cefazoliny: oporność nabyta pneumokoków i innych paciorkowców jest spowodowana przez zmiany w PBP powstałe w wyniku mutacji. Oporność metycylinoopornych i oksacylinoopornych gronkowców powstaje w wyniku wytwarzania dodatkowych PBP o zmniejszonym powinowactwie do cefazoliny,
- nie wystarczające przenikanie cefazoliny przez ścianę komórkową bakterii Gram-ujemnych może prowadzić do niedostatecznego zahamowania PBP,
- cefazolina może być usuwana z wnętrza komórki bakteryjnej przez pompy usuwające lek.

Istnieje częściowa lub całkowita oporność krzyżowa cefazoliny z innymi cefalosporynami i penicylinami.

Stężenia graniczne

Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) zgodnie z wytycznymi EUCAST (Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2020-01-01):

Stężenia graniczne EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów)

Mikroorganizm	wrażliwe	oporne
<i>Enterobacterales</i> infekcje wywołujące się z dróg moczowych, <i>E. coli</i> , i <i>Klebsiella</i> spp. (z wyjątkiem <i>K. aerogenes</i>)	≤ 0,001 mg/L	> 4 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	Uwaga ^A	Uwaga ^A
Paciorkowce grup A, B, C i G	Uwaga ^B	Uwaga ^B
Paciorkowce zieleniejące	≤ 0,5 mg/L	> 0,5 mg/L
PK/PD (Wartości graniczne nie odnoszące się do gatunku)	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

^A Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny określa się na podstawie oznaczania wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem cefiksymu, ceftazydymu, ceftazydym-awibaktamu, ceftibutenu i ceftolozan-tazobaktamu, dla których nie określono wartości granicznych i których nie należy stosować w leczeniu zakażeń gronkowcowych.

^B Wrażliwość paciorkowców grup A, B, C i G na cefalosporyny określa się na podstawie oznaczania wrażliwości na benzylopenicylinę

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie nabytej oporności poszczególnych gatunków na antybiotyki może różnić się w zależności od regionu geograficznego, może również zmieniać się w czasie. Informacje dotyczące częstości występowania oporności bakterii na antybiotyki w danym regionie są bardzo przydatne, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. Jeżeli w danym regionie geograficznym częstość występowania szczepów opornych jest taka, że skuteczności cefazoliny w niektórych infekcjach jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady specjalisty w zakresie antybiotykoterapii. W przypadku poważnych zakażeń lub niepowodzenia antybiotykoterapii, należy przeprowadzić badanie mikrobiologiczne w celu identyfikacji mikroorganizmu i określenia jego wrażliwości na cefazolinę.

Poniżej przedstawiono klinicznie istotne patogeny sklasyfikowane jako wrażliwe lub odporne na podstawie danych uzyskanych w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Gatunki drobnoustrojów, wobec których cefazolina wykazuje działanie *in vitro*, ale nie w klinice, zostały sklasyfikowane jako odporne.

Gatunki powszechnie wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)

Gatunki, u których nabyta oporność może ograniczać stosowanie antybiotyku

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Beta-hemolizujące paciorkowce grup A, B, C i G

Staphylococcus epidermidis (wrażliwe na metycylinę)

Streptococcus pneumoniae

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Haemophilus influenzae

Gatunki pierwotnie odporne

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus (oporne na metycylinę)

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Legionella spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cefazolina podawana jest pozajelitowo. Po podaniu domięśniowym dawki 500 mg, po około godzinie osiągnęto maksymalne stężenie 20-40 µg/mL w surowicy krwi. Po podaniu dawki 1 g osiągnęto maksymalne stężenie 37-63 µg/mL w surowicy krwi. W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych, po podaniu cefazoliny w dawce 3,5 mg/kg (około 250 mg) w infuzji dożylnnej trwającej 1 godzinę i ponownym podaniu w dawce 1,5 mg/kg (około 100 mg) w infuzji dożylnnej trwającej 2 godziny, w trzeciej godzinie stężenie ustalone w surowicy wyniosło około 28 µg/mL. W poniższej tabeli przedstawiono średnie stężenia cefazoliny w surowicy krwi po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 1 g.

Stężenia cefazoliny w surowicy krwi (µg/mL) po podaniu dożylnym 1 g

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

Dystrybucja

Cefazolina wiąże się z białkami osocza w 70% – 86% podanej dawki. Objętość dystrybucji wynosi około 11 l/1,73 m². Po podaniu cefazoliny pacjentom, u których nie wystąpiła niedrożność przewodów żółciowych, stężenie antybiotyku w tkance pęcherzyka żółciowego i w żółci po 90 – 120 minutach od podania było wyższe niż stężenie antybiotyku w surowicy. Natomiast w przypadku niedrożności przewodu żółciowego, stężenia antybiotyku w żółci są znacznie niższe niż w surowicy.

Po podaniu dawek terapeutycznych u pacjentów ze zmienionymi zapalnymi oponami mózgowymi w płynie mózgowo-rdzeniowym odnotowywano różne stężenia cefazoliny wahające się od 0 do 0,4 µg/mL. Cefazolina z łatwością przenika przez zmienione zapalnie błony maziowe, stężenie antybiotyku osiągnęte w płynie stawowym jest podobne do stężenia w surowicy krwi.

Biotransformacja

Cefazolina nie jest metabolizowana

Eliminacja

Okres półtrwania w surowicy wynosi około 1 godziny 35 minut. Cefazolina jest wydalana z moczem w postaci mikrobiologicznie czynnej. W ciągu pierwszych sześciu godzin wydalone zostaje około 56-89% dawki 500 mg podanej domięśniowo, w ciągu 24 godzin wydalone zostaje 80% do prawie 100%. Po podaniu domięśniowym dawki 500 g i 1 g stężenia leku w moczu mogą osiągać 500-4000 µg/mL. Cefazolina jest usuwana z surowicy krwi głównie w procesie przesączania kłębuszkowego, a klirens nerkowy wynosi 65 mL/min/1,73 m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra cefazoliny jest mała. Wielokrotne podawanie cefazoliny psom i szczurom różnymi sposobami podawania, przez 1 do 6 miesięcy, nie wpływało istotnie na parametry biochemiczne i hematologiczne. Toksyczne działanie na nerki było obserwowane po wielokrotnym podaniu cefazoliny królikom, ale nie było obserwowane u psów i szczurów.

Brak dostępnych danych dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania cefazoliny u zwierząt. W badaniach na zwierzętach cefazolina nie wykazała działania teratogennego. Badania dotyczące płodności oraz toksyczności około- i poporodowej nie wykazały szkodliwego działania cefazoliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefazolina wykazuje niezgodności z disiarczanem amikacyny, amobarbitem sodu, kwasem askorbinowym, siarczanem bleomycyny, glukohepatonianem wapnia, glukonianem wapnia, chlorowodorkiem cymetydyny, metanosulfonianem sodowym kolistyny, glukoheptonianem erytromycyny, siarczanem kanamycyny, chlorowodorkiem oksytetracykliny, pentobarbitem sodu, siarczanem polimyksyny B i chlorowodorkiem tetracykliny.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Patrz także punkt 4.5.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji po rozpuszczeniu

Przygotowany roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze ≤ 25°C i przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, to osoba podająca lek odpowiada za warunki przechowywania i czas po otwarciu, który zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba, że rozpuszczenie i (lub) rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 mL fiołka ze szkła bezbarwnego typu III, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej typu I (szarym, lokalnie powlekany FEP) i uszczelniona aluminiowym wieczkiem typu flip-off (zielony).

Opakowanie zawiera 10 fiołek.

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

Rozpuszczenie / rozcieńczenie produktu należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych. Używać tylko przezroczystych i bezbarwnych lub prawie bezbarwnych roztworów i praktycznie wolnych od cząstek stałych.

W schłodzonych roztworach może wytrącić się osad, który rozpuszcza się ponownie po osiągnięciu temperatury pokojowej. Przed użyciem roztworu należy upewnić się, że osad całkowicie się rozpuścił.

Sporządzanie roztworu

Instrukcje dotyczące rozpuszczania i (lub) rozcieńczenia różnią się w zależności od mocy produktu i drogi podania. Informacje dotyczące objętości rozcieńczalników i kompatybilnych rozcieńczalników, które mają być użyte do rozcieńczenia i (lub) rozpuszczenia, podano poniżej.

W przypadku każdej drogi podania należy zapoznać się z informacjami zawartymi w tabeli, gdzie przedstawiono dodatkowe objętości i stężenia roztworów, które mogą być użyteczne w sytuacjach, gdy potrzebne są dawki podzielone.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Cefazolin Dali Pharma 1 g rozpuścić w 2,5 mL wody do wstrzykiwań. Dobrze wstrząsnąć aż do całkowitego rozpuszczenia.

Tabela zawierająca dane niezbędne do rozpuszczenia proszku w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego.

Zawartość na fiołkę	Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	2,5 mL	330 mg/mL

Wstrzyknięcie dożylnie

Cefazolin Dali Pharma 1 g rozpuścić w 10 mL wody do wstrzykiwań. Dobrze wstrząsnąć aż do całkowitego rozpuszczenia.

Tabela zawierająca dane niezbędne do rozpuszczenia proszku w przypadku wstrzyknięcia dożylnego.

Zawartość na fiołkę	Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	10 mL	100 mg/mL

Cefazolinę należy wstrzykiwać do żyły powoli przez 3-5 minut. W żadnym wypadku wstrzyknięcia nie powinny trwać krócej niż 3 minuty. Wstrzyknięcia powinny się odbywać bezpośrednio do żyły lub do zestawu, z którego pacjent otrzymuje roztwory dożylnie.

Pojedyncze dawki większe niż 1 g należy podawać w infuzji dożylnej przez 30 do 60 minut.

Infuzja dożylna

Suchy proszek należy najpierw rozpuścić w 5 mL wody do wstrzykiwań lub w jednym z niżej wymienionych roztworów. Dalsze rozcieńczanie należy przeprowadzić jednym z następujących zgodnych rozpuszczalników zgodnie z poniższą tabelą rozcieńczeń:

- roztwór soli fizjologicznej,
- 5% lub 10% roztwór glukozy,
- 5% roztwór glukozy z roztworem Ringera z mleczanami,
- 5% roztwór glukozy z roztworem soli fizjologicznej,
- 5% roztwór glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu,
- 5% roztwór glukozy z 0,2% roztworem chlorku sodu,
- roztwór Ringera,
- roztwór Ringera z mleczanami,
- woda do wstrzykiwań z 5% lub 10% roztworem cukru inwertowanego.

Tabela zawierająca dane niezbędne do rozpuszczenia proszku w przypadku infuzji dożylniej.

Zawartość na fiolkę	Rozpuszczenie	Rozcieńczenie	Przybliżone stężenie
	Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	
1 g	5 mL	50 – 100 mL	10 mg/mL – 18 mg/mL

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dali Pharma GmbH
Brehmstraße 56
40239 Düsseldorf
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO