

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1048 mg cefazoliny sodowej, co odpowiada 1 g cefazoliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka Cefazolin AptaPharma zawiera 50,6 mg (2,2 mmole) sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Roztwór ma pH w zakresie 4,7-5,1 i osmolalność w zakresie 308-675 mOsm/kg.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolina jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy wrażliwe na cefazolinę:

- zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- zakażenia kości i stawów.

Zapobieganie zakażeniom okołoooperacyjnym. W zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem zakażeń patogenami beztlenowymi, np. zabieg chirurgiczny okrężnicy lub odbytnicy, zaleca się podawanie z odpowiednim lekiem o działaniu przeciw bakteriom beztlenowym.

Stosowanie cefazoliny należy ograniczyć do przypadków, w których konieczne jest leczenie pozajelitowe.

W miarę możliwości należy sprawdzać wrażliwość drobnoustroju wywołującego zakażenie na leczenie, jednak terapię można rozpocząć zanim będą dostępne wyniki.

Należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania zależą od miejsca i ciężkości zakażenia oraz od postępu klinicznego i bakteriologicznego. Należy wziąć pod uwagę lokalne zalecenia terapeutyczne.

Dawkowanie

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

- zakażenia spowodowane wrażliwymi mikroorganizmami: od 1 g do 2 g cefazoliny na dobę podzielone w 2 lub 3 równych dawkach.
- zakażenia spowodowane umiarkowanie wrażliwymi mikroorganizmami: od 3 g do 4 g cefazoliny na dobę podzielone w 3 lub 4 równych dawkach.

W ciężkich zakażeniach do 6 g cefazoliny na dobę podzielone w 3 lub 4 równych dawkach (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

- W celu zapobiegania zakażeniom okołoperacyjnym w zabiegu w polu skażonym lub potencjalnie skażonym, zalecane dawki są następujące: 1 g cefazoliny 30-60 minut przed zabiegiem chirurgicznym.
- W długotrwałych operacjach (2 godziny i dłużej) dodatkowa dawka 0,5-1 g cefazoliny podczas zabiegu.
- Długotrwałe podawanie leku po zabiegu chirurgicznym należy stosować uwzględniając oficjalne lokalne wytyczne.

Ważne jest, aby: (1) dawka przedoperacyjna została podana bezpośrednio (30 minut do 1 godziny) przed rozpoczęciem zabiegu, aby w surowicy i w tkankach obecne było odpowiednie stężenie antybiotyku w momencie pierwszego nacięcia chirurgicznego oraz (2) cefazolina była podawana, w razie konieczności, w odpowiednich odstępach podczas zabiegu w celu zapewnienia wystarczającego stężenia antybiotyku w przewidywanych okresach najwyższego narażenia na zakażenie.

Dorośli pacjenci z niewydolnością nerek

Dorośli z niewydolnością nerek mogą potrzebować niższej dawki, aby uniknąć kumulacji leku.

Niższą dawkę należy dobrać na podstawie wyników z badań stężenia leku we krwi. Jeżeli nie jest to możliwe, wówczas można ustalić dawkę na podstawie klirensu kreatyniny.

Leczenie podtrzymujące cefazoliną u pacjentów z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny [mL/min]	Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 mL]	Dawkowanie
≥ 55	≤ 1,5	Zwykle stosowana dawka i zwykle stosowane odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami
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 - 24 godziny

U pacjentów poddawanych hemodializie schemat leczenia zależy od warunków dializy.

Wytyczne dotyczące dawkowania dla dorosłych

Tabela zawierająca informacje dotyczące rozpuszczenia w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego

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

Tabela zawierająca informacje dotyczące rozpuszczenia w przypadku wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość na fiolkę	Minimalna ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	4 mL	220 mg/mL

Dzieci i młodzież

Zakażenia spowodowane wrażliwymi mikroorganizmami

Zaleca się 25-50 mg/kg masy ciała podzielone na 2 do 4 równych dawek na dobę (jedna dawka co 6, 8 lub 12 godzin).

Zakażenia spowodowane umiarkowanie wrażliwymi mikroorganizmami

Zaleca się do 100 mg/kg masy ciała podzielone na 3 lub 4 równe dawki (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

Wcześnieiki i niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Nie zaleca się stosowania cefazoliny u wcześniaków i niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania cefazoliny w tej grupie wiekowej. Patrz także punkt 4.4.

Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży

Wstrzyknięcie dożylnie

Fiolka 1 g: Zawartość 1 fiołki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 mL zgodnego rozpuszczalnika (stężenie około 220 mg/mL). W tabeli 1. przedstawiono odpowiednią objętość tego roztworu do użycia wraz z dawką w mg.

Należy bezwzględnie unikać dożylnego podawania roztworów lidokainy.

Tabela 1. Odpowiednie objętości roztworu do wstrzyknięć dożylnych i domięśniowych u dzieci i młodzieży

Masa ciała	Moc	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dawka podzielona co 12 godzin, 25 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL
Dawka podzielona co 8 godzin, 25 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 mL	0,38 mL	0,57 mL	0,76 mL	0,94 mL
Dawka podzielona co 6 godzin, 25 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 mL	0,28 mL	0,43 mL	0,57 mL	0,71 mL
Dawka podzielona co 12 godzin, 50 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*
Dawka podzielona co 8 godzin, 50 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,38 mL	0,75 mL	1,14 mL	1,51 mL	1,89 mL
Dawka podzielona co 6 godzin, 50 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL
Dawka podzielona co 8 godzin, 100 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,76 mL	1,51 mL	2,27 mL*	3,03 mL*	3,79 mL*
Dawka podzielona co 6 godzin, 100 mg/kg masy ciała na dobę	Fiolka 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*

* W przypadku podawania domięśniowego, gdy obliczona objętość każdego indywidualnego podania przekracza 2 mL, zaleca się wybranie schematu dawkowania z bardziej podzielonymi dawkami w ciągu dnia (3 lub 4) lub podzielenie podawanej objętości na równe części między dwoma różnymi miejscami wstrzyknięć.

W przypadku objętości mniejszych niż 1 mL należy użyć strzykawki 0,5 mL, aby uzyskać lepszą dokładność dawkowania.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Zawartość 1 fiolki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 mL zgodnego rozpuszczalnika (stężenie około 220 mg/mL) i odpowiednią objętość (jak wskazano w tabeli 1) pobiera się z odtworzonego roztworu i podaje we wstrzyknięciu domięśniowym.

W przypadku podawania dzieciom w wieku poniżej 30 miesięcy, cefazoliny nie należy rozpuszczać w roztworze lidokainy (patrz punkt 4.4).

Infuzja dożylna

Dawkę można podawać w infuzji dożylnej, używając produktu po rekonstytucji i następnie rozcieńczonego roztworu (10 mg/mL) opisanego w punkcie 6.6.

Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek

Dzieci z niewydolnością nerek (podobnie jak dorośli) mogą potrzebować niższej dawki, aby uniknąć kumulacji leku.

Niższą dawkę należy dobrać na podstawie wyników z badań stężenia leku we krwi. Jeżeli nie jest to możliwe, wówczas można ustalić dawkę na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z poniższymi wytycznymi.

U dzieci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40-20 mL/min) wystarczające jest użycie 25% zwykle stosowanej dawki na dobę podzielone na dawki co 12 godzin.

U dzieci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 20-5 mL/min) wystarczające jest użycie 10% zwykle stosowanej dawki na dobę podawanej co 24 godziny.

Wszystkie powyższe wytyczne obowiązują po dawce początkowej. Patrz także punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek.

Sposób podawania

Cefazolin AptaPharma można podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub po rozcieńczeniu w postaci infuzji dożylnej.

Objętość i rodzaj rozpuszczalnika użytego do rozpuszczenia proszku zależy od metody podania. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Jeśli jako rozpuszczalnik stosowana jest lidokaina, powstałego roztworu nigdy nie należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia oraz od postępu klinicznego i bakteriologicznego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na cefalosporyny.

Pacjenci z występującą w przeszłości ciężką reakcją nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) na jakiegokolwiek inne antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

Należy wykluczyć przeciwwskazania do stosowania lidokainy przed domięśniowym wstrzyknięciem

cefazoliny, gdy roztwór lidokainy jest stosowany jako rozpuszczalnik (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy, zwłaszcza z przeciwwskazaniami:

- stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na lidokainę lub inne środki miejscowo znieczulające typu amidowego
- blok serca bez stymulacji
- ciężka niewydolność serca
- podanie dożylne
- niemowlęta w wieku poniżej 30 miesięcy.

Roztwory cefazoliny zawierające lidokainę nigdy nie powinny być podawane dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia alergii krzyżowej w przypadku znanej nadwrażliwości na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych opisywano ciężkie i prowadzące sporadycznie do zgonu reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie cefazoliną i podjąć odpowiednie działania ratujące życie.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na cefazolinę, inne cefalosporyny lub na dowolny inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefazoliny u pacjentów, u których wystąpiła nieciężka nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania cefazoliny u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych (np. alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa) z powodu wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Podczas stosowania cefazoliny zgłaszano wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelita skojarzonego ze stosowaniem antybiotyku, którego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Należy to brać pod uwagę w trakcie badania pacjentów z biegunką podczas stosowania cefazoliny lub po zakończeniu podawania cefazoliny (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefazoliną i zastosowanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridium difficile*. Nie wolno podawać leków hamujących perystaltykę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Cefazolin Aptapharma nie stosować u noworodków i niemowląt w 1. miesiącu życia, ponieważ dotychczas brak wystarczających danych.

Stosowanie lidokainy:

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika, roztwory cefazoliny mogą być stosowane wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych. Przed zastosowaniem lidokainy należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania, ostrzeżenia i inne istotne informacje wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy (patrz punkt 4.3).

Roztwór lidokainy nigdy nie powinien być podawany dożylnie.

Środki ostrożności

W przypadku zaburzenia czynności nerek ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 55 mL/min, należy mieć na uwadze kumulację cefazoliny. Z tego powodu dawkowanie należy odpowiednio zmniejszyć lub wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie cefazoliny może wiązać się z napadami padaczkowymi.

Przedłużony czas protrombinowy może występować u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby albo niedożywionych, a także u pacjentów po długotrwałej terapii przeciwbakteryjnej oraz u pacjentów uprzednio ustabilizowanych lekami przeciwzakrzepowymi. U tych pacjentów podczas leczenia cefazoliną należy monitorować przedłużenie czasu protrombinowego, ponieważ bardzo rzadko może to wywoływać zaburzenia krzepnięcia krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8). Z tego powodu u pacjentów z chorobami wywołującymi krwotoki (np. wrzody żołądka i dwunastnicy) oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (choroby dziedziczne: np. hemofilia, mechanizmy nabyte: np. żywienie pozajelitowe, niedobory żywieniowe, zaburzenie czynności wątroby lub nerek lub trombocytopenia, wywołane przez leki: np. heparynę lub inne leki przeciwkrzepliwe) należy regularnie monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio – INR). Jeżeli to konieczne, można uzupełnić witaminę K (10 mg na tydzień).

Długotrwałe i powtarzalne stosowanie cefazoliny może być przyczyną wzrostu opornych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie terapii wystąpi dodatkowe zakażenie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W rzadko występujących przypadkach nieenzymatyczne badanie glukozy w moczu i test Coombsa mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Produkt leczniczy zawiera 50,6 mg sodu na fiolkę (1000 mg), co odpowiada 2,53% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe

Bardzo rzadko cefalosporyna może powodować zaburzenia krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w dużych dawkach należy uważnie monitorować parametry krzepliwości.

Witamina K1

Niektóre cefalosporyny, takie jak cefamandol, cefazolina i cefotetan mogą wywoływać zaburzenia metabolizmu witaminy K1, zwłaszcza w przypadku niedoboru witaminy K1. Może to wymagać podawania witaminy K1.

Probenecyd

Probenecyd hamuje diurezę nerek, dlatego podawanie probenecydu powoduje wzrost stężenia cefazoliny we krwi i wydłużenie czasu retencji.

Leki nefrotoksyczne

Nie można wykluczyć, że nasili się działanie nefrotoksyczne antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimiksyny B), jodowanych środków kontrastowych, leków zawierających organiczne związki platyny, metotreksatu w dużych dawkach, niektórych leków przeciwwirusowych (tj. acyklowir, foscarnet), pentamidyny, cyklosporyny, takrolimusu oraz leków moczopędnych (np. furosemidu).

Jeżeli leki te stosuje się jednocześnie z cefazoliną, należy uważnie kontrolować parametry czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cefazolina dociera do zarodka i (lub) płodu przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały

bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Brak wystarczającej ilości danych stosowania cefazoliny u ludzi.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikania stosowania produktu Cefazolin AptaPharma w okresie ciąży, jeśli zastosowanie go nie jest to konieczne.

Karmienie piersią

Cefazolina przenika do mleka ludzkiego w bardzo małej ilości, dlatego podczas stosowania dawek terapeutycznych nie spodziewa się żadnego wpływu na niemowlę. Jeśli podczas karmienia piersią wystąpi biegunka lub kandydoza, należy przerwać karmienie piersią lub odstawić cefazolinę.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cefazolina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (długotrwałe stosowanie)	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, granulocyto-penię, neutropenię, trombocyto-penię,	Zaburzenia krzepnięcia krwi (koagulacja) i w konsekwencji krwawienie. Powyższymi działaniami niepożądanymi zagrożeni są pacjenci z niedoborem witaminy K lub innych czynników krzepnięcia krwi albo	

			leukocytozę, granulocytozę, monocytozę, limfocytopenię, bazofilię i eozynofilię. Zwykle są to objawy rzadko występujące i przemijające	pacjenci otrzymujący sztuczne żywienie, na niewłaściwej diecie, z zaburzeniem czynności wątroby i nerek, z trombocytopenią oraz u pacjentów z zaburzeniami lub schorzeniami, które powodują krwawienia (np. hemofilia, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy). Patr także punkty 4.4 i 4.5. Zmniejszenie stężenia 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 naczynioruchowy), wywołana	Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, tachykardia, skrócenie oddechu, spadek ciśnienia krwi, obrzęk języka, świąd odbytu, świąd narządów płciowych, obrzęk twarzy	

		lekami gorączka i śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc			
Zaburzenia układu nerwowego		Napady padaczkowe (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z niewłaściwie dobranymi wysokimi dawkami terapeutycznymi)	zawroty głowy nieukładowe (ośrodkowe), apatia, zmęczenie. Koszmary senne, zawroty głowy układowe (obwodowe), nadmierna aktywność, nerwowość lub niepokój, bezsenność, senność, osłabienie, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia barw, splątanie i aktywność wywołująca padaczkę		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Wysięk opłucnowy, ból w klatce piersiowej, duszność lub zespół zaburzeń oddechowych, 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.			Rzekomobło- niaste zapalenie jelita (patrz punkt 4.4)	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Czasowe zwiększenie aktywności enzymów w surowicy krwi (AspAT, AlAT, gamma GT, bilirubina i (lub) LDH oraz fosfataza zasadowa), 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 z innymi lekami 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			Przy podaniu domięśniowym (jeśli rozpuszczalnik zawiera lidokainę): ogólnoustrojowe reakcje na lidokainę

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

Objawami przedawkowania są bóle głowy, zawroty głowy układowe (obwodowe), parestezje, podrażnienie ośrodkowego układu nerwowego, mioklonie i drgawki.

W przypadku zatrucia wskazane są środki przyspieszające eliminację. Specyficzne antidotum nie jest znane. Cefazolina może być usuwana przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyna pierwszej generacji.
Kod ATC: J01DB04.

Cefazolina jest bakteriobójczą cefalosporyną pierwszej generacji do stosowania pozajelitowego.

Cefalosporyny hamują syntezę ściany komórkowej (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicylinę (ang. Penicillin-Binding Proteins – PBP) takich jak transpeptydazy. Prowadzi to do działania bakteriobójczego.

Związek między farmakokinetyką a farmakodynamiką (PK/PD)

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 (ang. Minimum Inhibitory Concentration – MIC) cefazoliny dla poszczególnych gatunków docelowych (tj. %T>MIC).

Mechanizm oporności

Oporność na cefazolinę może powstawać wg jednego z poniższych mechanizmów:

- inaktywacja przez beta-laktamazy: cefazolina wykazuje wysoki stopień trwałości wobec penicylinaz bakterii Gram-dodatnich i niski stopień trwałości wobec beta-laktamaz kodowanych na plazmidach, np. beta-laktamaz o rozszerzonym zakresie działania lub wobec beta-laktamaz kodowanych w chromosomach typu AmpC,
- zmniejszenie powinowactwa białek wiążących penicyliny (PBP) do cefazoliny: oporność nabyta pneumokoków i innych paciorkowców jest spowodowana przez zmiany PBP powstałe w wyniku mutacji. Oporność metycylinoopornych i oksacylinoopornych gronkowców powstaje w wyniku wytwarzania dodatkowego PBP o zmniejszonym powinowactwie do cefazoliny,
- niewystarczające przenikanie cefazoliny przez ścianę komórkową bakterii Gram-ujemnych może prowadzić do niedostatecznego zahamowania PBP,
- cefazolina może być usuwana z wnętrza komórki bakteryjnej przez pompy typu „efflux”.

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

Stężenia graniczne

Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) zgodnie z wytycznymi Europejskiego Komitetu ds.

Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, wersja 10.0, ważne od 2020-01-01).

Szczepy	Wrażliwe ($\leq$)	Oporne ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Uwaga ¹	Uwaga ¹
Paciorkowce grup A, B, C i G	Uwaga ²	Uwaga ²
Paciorkowce zieleniące	0,5 mg/L	0,5 mg/L
Wartości graniczne PK/PD (nieodnoszące się do gatunku)	1 mg/L	2 mg/L

¹ Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny określa się na podstawie oznaczania wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem ceftazydymu z awibaktamem, ceftibutenu, ceftolozanu z tazobaktamem, dla których nie określono wartości granicznych i których nie należy stosować w leczeniu zakażeń gronkowcowych. Niektóre *S. aureus* oporne na metycylinę są wrażliwe na ceftarolinę.

² Wrażliwość paciorkowców grup A, B, C i G na cefalosporyny określa się na podstawie oznaczania wrażliwości na penicylinę benzylową.

Wrażliwość drobnoustrojów

Poniżej przedstawiono klinicznie istotne patogeny sklasyfikowane jako wrażliwe lub oporne na podstawie danych uzyskanych w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Cefazolina wykazuje działanie wobec niektórych gatunków drobnoustrojów *in vitro*, lecz nieklinicznie, te gatunki drobnoustrojów zatem klasyfikuje się tutaj jako oporne.

Częstość występowania nabytej oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju, konieczne są zatem informacje o charakterze lokalnym, zwłaszcza podczas leczenia zakażeń ciężkich. W razie potrzeby należy uzyskać poradę specjalisty w przypadku, gdy lokalna częstość występowania oporności wskazuje, że skuteczność cefazoliny jest wątpliwa. Zwłaszcza w przypadku zakażeń ciężkich lub niepowodzenia terapii należy przeprowadzić badanie mikrobiologiczne, łącznie z identyfikacją drobnoustroju oraz jego wrażliwości na cefazolinę.

Szczepy powszechnie wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)

Szczepy, u których oporność nabyta może stanowić problem

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

Szczepy oporne

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus, oporne na metycylinę

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Cefazolina podawana jest pozajelitowo. Po podaniu domięśniowym dawki 500 mg, po około godzinie osiągnęto maksymalne stężenie 20-40 mikrogramów/mL w surowicy krwi. Po podaniu dawki 1 g osiągnęto maksymalne stężenie 37-63 mikrogramów/mL w surowicy krwi. W wyniku ciągłej infuzji dożylniej cefazoliny badanie wśród zdrowych osób dorosłych przy podawaniu dawki 3,5 mg/kg przez jedną godzinę (około 250 mg), a następnie 1,5 mg/kg przez kolejne dwie godziny (około 100 mg) w trzeciej godzinie wykazało stabilne stężenie około 28 mikrogramów/mL w surowicy krwi. W poniższej tabeli przedstawiono średnie stężenia cefazoliny w surowicy krwi po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 1 g.

Stężenia cefazoliny w surowicy krwi (mikrogram/mL) po podaniu dożylnym 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 godz.	2 godz.	4 godz.
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Dystrybucja

Cefazolina wiąże się z białkami osocza w 70-86%. Objętość dystrybucji wynosi ok. 11 L/1,73 m². Po podaniu cefazoliny pacjentom bez niedrożności przewodów żółciowych stężenie antybiotyku po 90-120 minutach od podania ogólnego było wyższe niż stężenie antybiotyku w surowicy. Natomiast w przypadku niedrożności stężenia antybiotyku w żółci były znacznie niższe niż jego poziomy w surowicy. Po podaniu dawek terapeutycznych u pacjentów ze zmienionymi zapalnie oponami mózgowymi w płynie mózgowo-rdzeniowym odnotowywano różne stężenia cefazoliny wahające się od 0 do 0,4 mikrograma/mL. Cefazolina z łatwością przenika przez zmienione zapalnie błony maziowe, stężenie antybiotyku osiągnęte w stawach jest podobne do stężenia w surowicy krwi.

Biotransformacja

Cefazolina nie jest metabolizowana.

Eliminacji

Okres półtrwania w osoczu 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 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 500-4000 mikrogramów/mL. Cefazolina jest usuwana głównie z surowicy krwi w procesie przesączania kłębuszkowego, a klirens nerkowy wynosi 65 mL/min/1,73 m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra cefazoliny jest niska.

Wielokrotne podawanie cefazoliny psom i szczurom różnymi drogami wstrzyknięcia, przez 1 do 6 miesięcy, nie wpływało istotnie na parametry biochemiczne i hematologiczne. W badaniach na królikach, w odróżnieniu do psów i szczurów, obserwowano nefrotoksyczność po podaniu dawek wielokrotnych. Cefazolina nie wykazywała działania teratogennego i embriotoksycznego. Brak dostępnych badań dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania cefazoliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno łączyć z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem przedstawionych w punkcie 6.6.punkt

Niegodności farmaceutyczne, patrz również 4.5.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Roztwór po rekonstytucji/rozcieńczeniu należy podać bezpośrednio po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki o pojemności 10 mL z bezbarwnego szkła (typu III) z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 fiołek po 1g.

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

Przygotowanie roztworu

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 cząstkowe.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Cefazolin AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji:

Produkt leczniczy Cefazolin AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji należy rozpuścić w jednym z następujących kompatybilnych rozpuszczalników zgodnie tabelą poniżej:

- woda do wstrzykiwań
- 100 mg/mL (10%) roztwór glukozy
- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 5 mg/mL (0,5%) roztwór chlorowodoru lidokainy

Należy dobrze wstrząsnąć, aż zawartość fiołki całkowicie się rozpuści i wstrzyknąć w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Tabela zawierająca informacje dotyczące rozpuszczenia w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego

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

Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 - Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży. Stosowanie lidokainy: W przypadku stosowania roztworu

lidokainy jako rozpuszczalnika, roztwory cefazoliny mogą być stosowane wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych. Przed użyciem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne istotne informacje wyszczególnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Roztwór lidokainy nigdy nie powinien być podawany dożylnie.

U dzieci w wieku powyżej 30 miesiąca wskazane jest wstrzyknięcie domięśniowe z lidokainą jako rozpuszczalnikiem.

Wstrzyknięcie dożylnie

Produkt leczniczy Cefazolin Aptapharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji należy rozpuścić w jednym z następujących rozpuszczalników zgodnie tabelą poniżej:

- woda do wstrzykiwań
- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- 100 mg/mL (10%) roztwór glukozy

Tabela zawierająca informacje dotyczące rozpuszczenia w przypadku wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość na fiolkę	Minimalna ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	4 mL	220 mg/mL

Produkt leczniczy Cefazolin Aptapharma należy wstrzykiwać powoli przez 3-5 minut. W żadnym wypadku nie należy wstrzykiwać roztworu krócej niż 3 minuty. Należy to zrobić bezpośrednio do żyły lub do rurki, przez którą pacjent otrzymuje roztwory dożylne.

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

Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży:

Zawartość 1 fiołki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 mL zgodnego rozpuszczalnika (stężenie około 220 mg/mL). Odpowiednia objętość tego roztworu do użycia wraz z dawką w mg została przedstawiona w tabeli 1.

Ilość rozcieńczalnika, jaką należy dodać u dzieci, patrz punkt 4.2 - Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży.

W przypadku objętości mniejszych niż 1 mL należy użyć strzykawki 0,5 mL, aby uzyskać lepszą dokładność dawkowania.

Infuzja dożylna

W pierwszej kolejności produkt leczniczy Cefazolin Aptapharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji należy rozpuścić w jednym z rozpuszczalników, określonych jako zgodne do wstrzykiwań dożylnych.

Dalsze rozcieńczenie należy wykonać jednym z następujących rozpuszczalników, zgodnie z tabelą poniżej:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- płyn Ringera
- płyn Ringera z mleczanami
- woda do wstrzykiwań

Tabela zawierająca informacje dotyczące rekonstrukcji/rozcieńczenia w przypadku infuzji dożylnej

Zawartość na fiolkę	Rekonstrukcja	Rozcieńczenie	Przybliżone stężenie
	Minimalna ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać	
1 g	4 mL	50 mL-100 mL	20 mg/mL-10 mg/mL

Roztwory Cefazolin AptaPharma zawierające lidokainę nigdy nie powinny być podawane dożylnie.

Jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego, należy wizualnie sprawdzić rozpuszczony roztwór przed podaniem pod względem obecności cząstek stałych i przebarwień. Roztwór należy użyć tylko wtedy, gdy jest klarowny i praktycznie nie zawiera cząstek.

Produkt po rekonstytucji przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO