

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARFAZOLIN, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
Krystaliczny, biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tarfazolin jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę.

- Zakażenia dróg oddechowych
- Zakażenia dróg moczowych
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Zakażenia kości i stawów
- Zakażenia dróg żółciowych
- Posocznica
- Zapalenie wsierdza
- W profilaktyce chirurgicznej:
 - w kardiochirurgii (m.in. operacje pomostowania tętnic wieńcowych, chirurgiczne leczenie wad zastawkowych serca, itp.);
 - w ortopedii (endoprotezoplastyka stawów biodrowych, leczenie złamań otwartych);
 - w chirurgii wątroby i dróg żółciowych (m.in. cholecystektomia, operacje na drogach żółciowych);
 - w chirurgii głowy i szyi (chirurgia twarzowo-szczękowa, laryngologia);
 - w operacjach ginekologicznych i położniczych (cesarskie cięcie, histerektomia i in.).

Należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

- Zakażenia o umiarkowanym i ciężkim przebiegu - 500 mg do 1 g co 6 lub 8 godzin.
- Zakażenia o średnio ciężkim przebiegu wywołane przez ziarenkowce Gram-dodatnie - 250 mg do 500 mg co 8 godzin.

- Ciężkie niepowikłane zakażenia dróg moczowych - 1 g co 12 godzin.
- Pneumokokowe zapalenie płuc - 500 mg co 12 godzin.
- Ciężkie zagrażające życiu zakażenia (np. zapalenie wsierdza, posocznica) - 1 g do 1,5 g co 6 godzin - najczęściej w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi.
- Profilaktyka chirurgiczna: 1 g do 2 g dożylnie 30 minut do 1 godziny przed operacją, a następnie po operacji 1 g do 2 g co 6 do 8 godzin przez 24 godziny. W przedłużających się operacjach (powyżej 2 godzin) zaleca się podanie 500 mg lub 1 g podczas zabiegu.
U pacjentów, u których powikłania bakteryjne pola operacyjnego mogą stanowić szczególne zagrożenie (np. operacja pomostowania aortalno-więcowego) zaleca się podawanie antybiotyku przez 3 do 5 dni.

Maksymalna dawka dobową cefazoliny wynosi 12 g.

Dzieci

- 25 mg do 50 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 6 lub 8 godzin; w ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 100 mg/kg mc. na dobę.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania cefazoliny u wcześniaków i noworodków (poniżej 1 miesiąca), dlatego nie zaleca się podawania antybiotyku w tej grupie wiekowej.

Dawkowanie w niewydolności nerek

Wymagane zmiany dawkowania, uwzględniające klirens kreatyniny, należy zastosować po podaniu pierwszej, inicjującej dawki dostosowanej do ciężkości zakażenia i masy ciała.

Dorośli

klirens kreatyniny ml/min	dawka	przerwa między dawkami
≥ 55	zmiana dawkowania nie jest konieczna	
35 - 54	zalecana dawka	co 8 godzin
11 - 34	1/2 zalecanej dawki	co 12 godzin
≤ 10	1/2 zalecanej dawki	co 18 - 24 godziny

Dzieci

klirens kreatyniny ml/min	dawka	przerwa między dawkami
70 - 40	60% zalecanej dawki	co 12 godzin
40 - 20	25% zalecanej dawki	co 12 godzin
20 - 5	10% zalecanej dawki	co 24 godziny

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Cefazolinę należy podawać jeszcze przez co najmniej 2 do 3 dni po ustąpieniu objawów.

Sposób podawania

Tarfazolin można podawać domięśniowo lub dożylnie w postaci wstrzyknięć lub infuzji dożylnych.

Podanie domięśniowe

Roztwór cefazoliny należy podawać głęboko w mięsień pośladkowy lub boczną okolicę uda. Przed wstrzyknięciem leku należy dokonać aspiracji, w celu upewnienia się, czy igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym.

W celu zmniejszenia bólu lek należy wstrzykiwać w duże partie mięśniowe.

Podanie dożylne

W ciężkich zakażeniach, posocznicy oraz w zakażeniach zagrażających życiu cefazolinę zaleca się podawać dożylnie.

Lek należy wstrzykiwać do żyły powoli przez około 3 do 5 minut lub podawać we wlewie ciągłym.

Sposób przygotowania roztworu podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefazolinę lub inne antybiotyki cefalosporynowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci uczuleni na penicyliny mogą być również uczuleni na cefalosporyny (częściowa alergia krzyżowa).

Przed podaniem pacjentowi cefazoliny należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący skłonności do reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny.

Bardzo rzadko w czasie leczenia cefazoliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną, u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji oraz u pacjentów, u których w przeszłości występowały objawy nadwrażliwości, zwłaszcza na inne leki.

W przypadku wystąpienia ostrych postaci reakcji alergicznych po podaniu cefazoliny, antybiotyk należy natychmiast odstawić i podawać leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz - w przypadku wstrząsu anafilaktycznego i obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu - epinefrynę. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

W przypadku pojawienia się wysypki u pacjentów leczonych cefazoliną, należy zmienić antybiotyk.

Cefazolina u niektórych pacjentów może wydłużać czas protrombinowy. U pacjentów z upośledzoną syntezą witaminy K lub jej niedoborem (np. przewlekłe choroby wątroby, niewydolność nerek, niedożywienie) konieczne jest kontrolowanie czasu protrombinowego. W przypadku wydłużania się czasu protrombinowego należy podawać witaminę K.

Lek należy ostrożnie podawać pacjentom:

- z niewydolnością nerek (w dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny);
- z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza z zapaleniem jelita grubego.

Jeśli wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*). W takim przypadku należy przerwać stosowanie cefazoliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Podawanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd podany jednocześnie z cefazoliną zmniejsza wydalanie leku przez kanaliki nerkowe co prowadzi do dłuższego utrzymywania się podwyższonego stężenia leku w surowicy krwi.

Łączne podawanie cefalosporyn z antybiotykami aminoglikozydowymi niekiedy może być przyczyną wystąpienia objawów nefrotoksyczności.

U pacjentów leczonych cefazoliną mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów redukcyjnych wykrywających cukry w moczu, dlatego w przypadku konieczności wykonania takiego oznaczenia zaleca się wykonywanie testów enzymatycznych.

U pacjentów leczonych cefazoliną, jak również u noworodków, których matki otrzymywały cefazolinę przed porodem, wyniki bezpośrednich jak i pośrednich testów antyglobulinowych (testy Coombs'a) mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, lek może być stosowany u tych pacjentek jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Podczas podawania cefazoliny kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

Płodność

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach nie wykazały teratogennego działania cefazoliny. Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu cefazoliny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określana jest następująco:

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)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

rzadko: grzybica jamy ustnej

częstość nieznana: grzybica narządów płciowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

częstość nieznana: neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, trombocytoza

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego:

częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny, eozynofilia, gorączka polekowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

częstość nieznana: wysypki, swędzenie, zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia żołądka i jelit

rzadko: biegunka, nudności, wymioty, anoreksja, skurcze żołądka

bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

bardzo rzadko: zapalenie wątroby

częstość nieznana: niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, alaninowej, fosfatazy alkalicznej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo rzadko: przejściowy wzrost stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny w surowicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

niezbyt często: zaczerwienienie, ból w miejscu domięśniowego wstrzyknięcia leku

rzadko: zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cefazoliny może doprowadzić do nasilenia działań niepożądanych łącznie z podrażnieniem ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie leku, zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyna pierwszej generacji.

Kod ATC: J01DB04

Cefazolina jest półsyntetyczną cefalosporyną I generacji. Antybiotyk ten charakteryzuje się opornością na wiele β -laktamaz wytwarzanych przez szczepy odporne na penicyliny. Mechanizm działania bakteriobójczego cefazoliny polega na blokowaniu końcowego etapu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Miejscem docelowego działania antybiotyku są białka wiążące penicyliny (PBP), zlokalizowane w błonie protoplazmatycznej. Białka te pełnią funkcje enzymatyczne (transpeptydazy, karboksydazy) w syntezie ściany komórkowej bakterii. Związanie się cefazoliny z PBP o aktywności transpeptydazy hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji enzymów autolitycznych (hydrolaz) dochodzi do osmolizy komórki bakteryjnej.

Cefazolina *in vitro* i *in vivo* działa bakteriobójczo na:

Bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy wytwarzające penicylinazę), *Staphylococcus epidermidis* - gronkowce odporne na metycylinę są z reguły odporne na cefazolinę. Pacjorkowce z wyjątkiem szczepów *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Bakterie Gram-ujemne: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cefazolina podawana jest pozajelitowo.

Po domięśniowym podaniu leku w dawce 500 mg lub 1 g maksymalne stężenie cefazoliny w surowicy krwi występuje po 1 godzinie i wynosi odpowiednio 37 µg/ml lub 64 µg/ml, zaś stężenie po 8 godzinach - 3 µg/ml lub 7 µg/ml.

Po dożylnym podaniu w dawce 1 g cefazolina osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi - 185 µg/ml - po mniej-więcej 5 minutach, a po 8 godzinach stężenie antybiotyku wynosi około 4 µg/ml. Maksymalne stężenie cefazoliny w moczu po dożylnym podaniu dawki 500 mg lub 1 g wynosi odpowiednio 2,4 mg/ml lub 4 mg/ml.

Dystrybucja

Cefazolina wiąże się z białkami surowicy w około 75-86%.

Cefazolina dobrze penetruje do jamy opłucnowej, jamy otrzewnowej, płynu stawowego, żółci, kości i moczu. Antybiotyk przenika przez łożysko, jednak stężenie we krwi płodu jest niewielkie. Do mleka kobiecego cefazolina przenika w niewielkich ilościach.

Cefazolina nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, podobnie jak wszystkie cefalosporyny I generacji.

Eliminacja

Okres półtrwania cefazoliny po dożylnym podaniu wynosi około 1,8 godziny, a po domięśniowym – około 2 godzin.

Antybiotyk wydalany jest w około 90% w postaci aktywnej z moczem, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego i w mniejszym stopniu poprzez wydzielanie kanalikowe. Około 60% podanej dawki leku zostaje wydalone w pierwszych sześciu godzinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długookresowe badania na zwierzętach dotyczące rakotwórczych i mutagennych właściwości cefazoliny nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefazoliny nie należy mieszać w jednej strzykawce z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory przygotowane do **wstrzyknień domięśniowych** należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Roztwory przygotowane do **wstrzykiwań i infuzji dożylnych** zachowują trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku
1 fiolka

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworów

Wstrzyknięcia domięśniowe

Zawartość fiolki 1 g rozpuścić w około 3 ml wody do wstrzykiwań. Przed użyciem delikatnie wstrząsnąć.

Wstrzykiwać głęboko, w duże partie mięśniowe.

Roztwory przygotowane do wstrzyknięć domięśniowych należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Wstrzyknięcia dożylnie

Zawartość fiolki 1 g rozpuścić w co najmniej 10 ml wody do wstrzykiwań. Przed użyciem delikatnie wstrząsnąć.

Wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut.

Infuzje dożylnie

Roztwór przygotowany tak jak do wstrzykiwań dożylnych rozcieńczyć w 50 do 100 ml roztworu glukozy 5% lub 10%, płynu Ringera lub roztworu chlorku sodu 0,9% i przetaczać do dużych naczyń żylnych.

Roztwory przygotowane do wstrzykiwań i wlewów dożylnych zachowują trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

Zmiana zabarwienia roztworu do żółtego (słomkowego) nie ma wpływu na aktywność ani na właściwości preparatu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8414

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.11.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.03.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO