

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefazolin MIP Pharma proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 2096,72 mg cefazoliny sodowej, co odpowiada 2000 mg cefazoliny.

1 fiolka zawiera 101,6 mg sodu, co odpowiada 4,4 mmol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań /do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolin MIP Pharma jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę

- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- zakażenia kości i stawów

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym. W zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem zakażeń drobnoustrojami 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 drobnoustrojów 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 objawów klinicznych i bakteriologicznych.

Dorośli i młodzież (powyżej 12 lat i \geq 40 kg masy ciała)

- zakażenia spowodowane wrażliwymi drobnoustrojami: 1 g do 2 g cefazoliny na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.
- zakażenia spowodowane umiarkowanie wrażliwymi drobnoustrojami: 3 g do 4 g cefazoliny na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

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

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

- W celu zapobiegania zakażeniom pooperacyjnym 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 wytyczne lokalne.

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 potrzeby, w odpowiednich odstępach podczas zabiegu w celu zapewnienia wystarczającego stężenia antybiotyku w przewidywanych okresach najwyższego narażenia na zakażenie.

Dorośli z niewydolnością nerek

Dorośli z niewydolnością nerek mogą potrzebować niższej dawki, aby uniknąć kumulacji leku. Niższą dawkę należy dobrać na podstawie wyników badań 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/dl] | Dawkowanie |
|-----------------------------|--|---|
| ≤ 55 | ≤ 1,5 | Zwykle stosowana dawka i okres 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 lub 24 godziny |

U pacjentów poddawanych hemodializie schemat leczenia zależy od warunków dializy.

Dzieci:

Zakażenia spowodowane wrażliwymi drobnoustrojami

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 drobnoustrojami

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 poniżej 1 m.ż.

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

Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci

Zawartość 1 fiolki (2000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 10 ml zgodnego rozpuszczalnika (stężenie około 200 mg/ml). W poniższej tabeli przedstawiono odpowiednią objętość tego roztworu do użycia wraz z dawką w mg.

Lek może również zostać podany we wlewie dożylnym z rozcieńczonym roztworem (10 mg/ml) przygotowanym w sposób opisany w punkcie 6.6.

| Masa ciała | 5 kg | 10 kg | 15 kg | 20 kg | 25 kg |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Dawka podzielona co 12 godzin, 25 mg / kg masy ciała na dobę | 63 mg, 0,3 ml | 125 mg, 0,65 ml | 188 mg, 0,95 ml | 250 mg, 1,3 ml | 313 mg, 1,55 ml |
| Dawka podzielona co 8 godzin, 25 mg / kg masy ciała na dobę | 42 mg, 0,2 ml | 85 mg, 0,4 ml | 125 mg, 0,65 ml | 167 mg, 0,85 ml | 208 mg, 1,05 ml |
| Dawka podzielona co 6 godzin, 25 mg / kg masy ciała na dobę | 31 mg, 0,15 ml | 62 mg, 0,3 ml | 94 mg, 0,45 ml | 125 mg, 0,65 ml | 156 mg, 0,8 ml |
| Dawka podzielona co 12 godzin, 50 mg / kg masy ciała na dobę | 125 mg, 0,65 ml | 250 mg, 1,3 ml | 375 mg, 1,9 ml | 500 mg, 2,5 ml | 625 mg, 3,15 ml |
| Dawka podzielona co 8 godzin, 50 mg / kg masy ciała na dobę | 83 mg, 0,4 ml | 166 mg, 0,85 ml | 250 mg, 1,3 ml | 333 mg, 1,65 ml | 417 mg, 2,1 ml |
| Dawka podzielona co 6 godzin, 50 mg / kg masy ciała na dobę | 63 mg, 0,3 ml | 125 mg, 0,65 ml | 188 mg, 0,95 ml | 250 mg, 1,3 ml | 313 mg, 1,55 ml |
| Dawka podzielona co 8 godzin, 100 mg / kg masy ciała na dobę | 167 mg, 0,85 ml | 333 mg, 1,7 ml | 500 mg, 2,5 ml | 667 mg, 3,5 ml | 833 mg, 4,15 ml |
| Dawka podzielona co 6 godzin, 100 mg / kg masy ciała na dobę | 125 mg, 0,65 ml | 250 mg, 1,3 ml | 375 mg, 1,9 ml | 500 mg, 2,5 ml | 625 mg, 3,15 ml |

Dzieci 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 badań 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 podzielone na dawki 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 MIP Pharma można podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub po rozcieńczeniu w postaci infuzji dożylnnej.

Objętość rozpuszczalnika użytego do rozpuszczenia proszku zależy od metody podania.

Informacje dotyczące przygotowania roztworu, patrz punkt 6.6.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia oraz od objawów klinicznych i bakteriologicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefazolinę.

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na cefalosporyny.

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

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.

Szczególne uwagi należy zachować podczas stosowania cefazoliny u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych (np. alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa) z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Obserwowano 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 później (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefazoliną i rozpoczęcie leczenia zakażenia *Clostridium difficile*. Nie wolno podawać leków hamujących perystaltykę.

Stosowanie u dzieci: Cefazolin MIP Pharma nie stosować u noworodków i niemowlaków w 1. miesiącu życia, ponieważ dotychczas brak wystarczających danych.

Środki ostrożności

W przypadku zaburzenia czynności nerek (współczynnik 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 przeciwkrzepliwie) należy regularnie monitorować INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jeżeli to konieczne, należy podawać 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 4,4 mmol (96 mg) sodu na 2000 mg cefazoliny. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe

Bardzo rzadko cefalosporyny mogą powodować zaburzenia krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryna lub heparyna) w dużych dawkach należy 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.

Aminoglikozydy i leki moczopędne

Nie można wykluczyć, iż cefazolina nasila działanie nefrotoksyczne aminoglikozydów i szybko działających leków moczopędnych (np. furosemid). Z tego powodu należy monitorować parametry czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cefazolina przenika przez barierę łożyska. Brak wystarczających danych stosowania cefazoliny u kobiet w ciąży. W celu zachowania ostrożności cefazolina może być stosowana w ciąży jedynie po dokładnym rozważeniu przez lekarza stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza w 1. trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Cefazolina przenika do mleka kobiecego w małej ilości, dlatego może być stosowana tylko po dokładnym rozważeniu przez lekarza stosunku korzyści do ryzyka. U niemowląt karmionych piersią może wystąpić biegunka i zakażenie błon śluzowych grzybami, dlatego w takich przypadkach należy zaprzestać karmienia piersią. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia uczulenia.

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 zależności od dawki i czasu trwania leczenia u pacjentów mogą wystąpić następujące działania niepożądane opisane poniżej.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) | Bardzo rzadko (< 1/10 000) |
|------------------------------------|--------------------------|---|--|----------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Kandydoza jamy ustnej (długotrwałe stosowanie). | Kandydoza narządów płciowych (drożdżycy), zapalenie pochwy | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) | Bardzo rzadko (< 1/10 000) |
|------------------------------------|--------------------------|--|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | spadek zmniejszenie lub zwiększenie 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 (koagulacja) 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 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. poziomu zmniejszenie stężenia hemoglobiny i (albo) 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 naczyń ruchomych), 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, tachykardia, skrócenie oddechu, spadek ciśnienia krwi, obrzęk języka, świąd odbytu, świąd narządów płciowych, obrzęk twarzy. |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) | Bardzo rzadko (< 1/10 000) |
|--|---|--|---|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | | Napady padaczkowe (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z niewłaściwie dobranymi wysokimi dawkami terapeutycznymi). | Zawroty głowy, apatia, zmęczenie. Koszmary senne, zawroty głowy, 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. | | | Rzekomobłoniaste zapalenie jelita (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Czasowe zwiększenie aktywności enzymów w surowicy krwi (AST, ALT, gamma GT, bilirubina i (lub) LDH oraz fosfataza zasadowa), przemijające zapalenie wątroby, przejściowa żółtaczka cholestatyczna. | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) | Bardzo rzadko (< 1/10 000) |
|---|--|---|---|----------------------------|
| 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. | | |

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 Departament 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

Fax: + 48 22 49 21 309

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

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku zatrucia wskazane są środki przyspieszające eliminację cefazoliny. Specyficzne antidotum nie jest znane. Hemodializa usuwa lek z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 (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 (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 metycylinyopornych i oksacylinyopornych 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 usuwające lek.

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

Stężenia graniczne

Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) zgodnie z wytycznymi Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, 2013-02-11):

| Szczepy | wrażliwe | oporne |
|--|--------------------|--------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | Uwaga ^A | Uwaga ^A |
| Grupy paciorkowców A, B, C i G | Uwaga ^B | Uwaga ^B |
| Paciorkowce zieleniące | < 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| Wartości graniczne PK/PD (nieodnoszące się do gatunku) | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

^A Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny jest wnioskowana na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem ceftazydymu, cefiksymu i ceftibutenu, które nie cechują się wartościami granicznymi i nie należy ich stosować w przypadku zakażeń gronkowcowych. Niektóre *S. aureus* oporne na metycylinę są wrażliwe na ceftarolinę.

^B Wrażliwość *streptococcus* grupy A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe jest wnioskowana na podstawie wrażliwości na penicylinę.

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 grupa A, B, C i G

Staphylococcus epidermidis (wrażliwe na metycylinę)

Streptococcus pneumoniae

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Haemophilus influenzae

Szczepy odporne

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus, odporne 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

Wchłanianie

Cefazolina podawana jest pozajelitowo. Po podaniu domięśniowym dawki 500 mg osiągnano maksymalne stężenie 20-40 µg/ml w surowicy krwi. Po podaniu dawki 1 g osiągnano maksymalne stężenie 37-63 µg/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 28 µg/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 (µg/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% podanej dawki. 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 µg/ml. Cefazolina z łatwością przenika przez zmienione zapalnie błony maziowe, stężenie antybiotyku osiągnane w stawach jest podobne do stężenia w surowicy krwi.

Biotransformacja

Cefazolina nie jest metabolizowana.

Eliminacja

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 g i 1 g stężenia leku w moczu mogą osiągać 500-4000 µg/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 po podaniu jednorazowym cefazoliny jest mała. LD50 u szczurów wynosi 2400-3700 mg/kg masy ciała po stosowaniu dożylnym. Badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym u różnych gatunków zwierząt (szczury, psy) nie wykazały toksycznego działania. U psów obserwowano jednakże uszkodzenia mięśni po wielokrotnym podaniu domięśniowym. Badania na królikach wykazały mały potencjał neurotoksyczności cefazoliny. 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

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności roztworu do wstrzykiwań lub 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 za czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiada osoba podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt znajduje się w bezbarwnych szklanych fiolkach o pojemności 15 ml (typ I) i 100 ml (typ II) zamkniętych gumowym korkiem z chlorobutylu, uszczelnionych kapslem typu flip-off. Zawiera biały lub prawie biały proszek.

Opakowania zawiera 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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 otrzebne są dawki podzielone.

Wstrzyknięcie dożylnie

Suchy proszek należy rozpuścić w co najmniej 10 ml wody do wstrzykiwań, 0,9% fizjologicznym roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy.

Tabela zawierająca dane niezbędne do rozpuszczenia proszku w przypadku wstrzyknięcia dożylnego

| Zawartość na fiolkę | Minimalna ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać | Przybliżone stężenie |
|---------------------|--|----------------------|
| 2 g | 10 ml | 200 mg/ml |

Cefazolinę należy wstrzykiwać do żyły powoli przez 3-5 minut. Wstrzyknięcia trwające krócej niż 3 minuty są przeciwwskazane. 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 rozpuścić w 8 ml wody do wstrzykiwań i rozcieńczyć do 50-100 ml zgodnym rozpuszczalnikiem. W celu przygotowania roztworu do infuzji, proszek może być rozpuszczony bezpośrednio we fiolce.

Tabela zawierająca dane niezbędne do rozpuszczenia proszku w przypadku infuzji dożylnej

| Zawartość na fiolkę | Rozpuszczenie Minimalna ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać | Rozcieńczenie Ilość rozpuszczalnika, jaką należy dodać | Przybliżone stężenie |
|---------------------|---|---|------------------------|
| 2 g | 8 ml | 50 ml - 100 ml | 34 mg/ml - 19 mg/ml |

Jeżeli konieczne są mniejsze dawki, zaleca się użycie połowy rozpuszczonego roztworu (ok. 4 ml z 1 g cefazoliny, tj. połowa zawartości fiołki) i dodanie zgodnego rozpuszczalnika do docelowej objętości 100 ml (otrzymywane stężenie ok. 10 mg/ml). Wymaganą ilość takiego rozcieńczonego roztworu można następnie podać pacjentowi w ciągu określonego czasu.

Zgodność z płynami do podania dożylnego

Do przygotowania roztworu odpowiednie są następujące rozpuszczalniki:

- woda do wstrzykiwań
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy
- 9 mg/ml (0,9 %) fizjologiczny roztwór chlorku sodu

Rozpuszczony roztwór jest klarowny, jasnożółty i należy go chronić przed światłem. 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 bez zanieczyszczeń.

Rozpuszczony produkt nadaje się 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

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

D-66440 Blieskastel

Niemcy

Tel.: 0049 (0) 6842 9609 0

Faks: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22150

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16.10.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2023