

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefazolin Hospira, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji  
Cefazolin Hospira, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 g cefazoliny w postaci 1,048 g cefazoliny sodowej.  
Każda fiolka zawiera 2 g cefazoliny w postaci 2,096 g cefazoliny sodowej.

Każda 1 g fiolka zawiera około 2,2 mmol (50,6 mg) sodu.  
Każda 2 g fiolka zawiera około 4,4 mmol (101,2 mg) sodu.

### 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

Cefazolina jest lekiem przeciwbakteryjnym, wskazanym w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia (patrz punkt 4.2 i 4.4), wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę (patrz punkt 5.1).

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Zakażenia kości i stawów
- Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależy od wrażliwości patogenów (patrz punkt 5.1) i ciężkości zakażenia.

##### Dawkowanie

##### ***Dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek:***

##### **Zakażenia wywołane przez drobnoustroje o wysokiej wrażliwości**

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 1 g do 2 g na dobę, podawane w dwóch lub trzech, równych dawkach (jedna dawka co 8 lub co 12 godzin).

### **Zakażenia wywołane przez mniej wrażliwe drobnoustroje**

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 3 g do 4 g na dobę, podawane w trzech lub czterech, równych dawkach (jedna dawka co 6 lub co 8 godzin).

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

### **Stosowanie w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym**

Zalecana dawka w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym w przypadku skażonych lub potencjalnie skażonych zabiegów chirurgicznych wynosi:

- a. 1 g do 2 g dożylnie, 30 minut do 1 godziny przed rozpoczęciem operacji.
- b. w przedłużających się operacjach 500 mg lub 1 g, dożylnie, podczas zabiegu podawanie (modyfikowane w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego).
- c. po operacji 500 mg do 1 g dożylnie, co 6 do 8 godzin, przez 24 godziny.

Ważne jest, aby (1) dawkę przedoperacyjną podać tuż przed rozpoczęciem zabiegu (30 minut do 1 godziny), tak, aby uzyskać odpowiednie stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach w momencie początkowego nacięcia chirurgicznego, oraz (2) podawać cefazolinę, jeśli jest to konieczne, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie operacji, aby zapewnić właściwe stężenie antybiotyku w przewidywanych momentach największego narażenia na zakażenie. Zalecana przerwa w dawkowaniu wynosi 4 godziny (od podania dawki przedoperacyjnej). Profilaktyczne podawanie cefazoliny zazwyczaj należy przerwać w ciągu 24 godzin po zabiegu chirurgicznym. W przypadku zabiegów kardiochirurgicznych można kontynuować profilaktyczne podawanie cefazoliny przez 48 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, w zależności od sytuacji klinicznej.

### ***Dorośli pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:***

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

### **Leczenie podtrzymujące cefazoliną u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek**

<b>Klirens kreatyniny (ml/min.)</b>	<b>Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 ml)</b>	<b>Całkowita dawka dobowa</b>	<b>Przerwa między dawkami podzielonymi</b>
≥ 55	≤ 1,5	Zwykle stosowana dawka*	Bez zmian
35 – 54	1,6 – 3,0	Zwykle stosowana dawka*	Co najmniej 8 godzin
11 – 34	3,1 – 4,5	½ zwykle stosowanej dawki	Co 12 godzin
≤ 10	≥ 4,6	¼ zwykle stosowanej dawki	Co 18-24 godziny

\*Dawka dobową dla dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek

U pacjentów poddawanych hemodializie schemat dawkowania leku zależy od warunków dializy.

Patrz także punkt 4.4.

### ***Dzieci i młodzież:***

### **Zakażenia wywołane przez drobnoustroje o wysokiej wrażliwości**

Zalecana dawka wynosi 25 - 50 mg/kg mc. na dobę, w dwóch do czterech dawkach podzielonych (jedna dawka co 6, 8 lub 12 godzin).

### **Zakażenia wywołane przez mniej wrażliwe drobnoustroje**

Zalecana dawka wynosi 100 mg/kg mc. na dobę, w trzech lub czterech dawkach podzielonych (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

### **Wcześnieńki i noworodki w wieku poniżej 1 miesiąca**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania cefazoliny u wcześniaków i noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, dlatego nie zaleca się podawania cefazoliny w tej grupie wiekowej. Patrz punkt 4.4.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży**

<b>Masa ciała</b>	<b>5 kg</b>	<b>10 kg</b>	<b>15 kg</b>	<b>20 kg</b>	<b>25 kg</b>
<b>25 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 12 godzin</b>	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
<b>25 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 8 godzin</b>	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
<b>25 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 6 godzin</b>	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
<b>50 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 12 godzin</b>	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
<b>50 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 8 godzin</b>	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
<b>50 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 6 godzin</b>	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
<b>100 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 8 godzin</b>	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
<b>100 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, co 6 godzin</b>	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

### **Dzieci młodzież z zaburzeniem czynności nerek**

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

U dzieci z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 70-40 ml/min) skuteczna dawka wynosi 60% zwykle stosowanej dawki dobowej, podawana w dawkach podzielonych, co 12 godzin.

U dzieci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 40-20 ml/min) skuteczna dawka wynosi 25% zwykle stosowanej dawki dobowej, podawana w dawkach podzielonych, co 12 godzin.

U dzieci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-5 ml/min) skuteczna dawka wynosi 10% zwykle stosowanej dawki dobowej, podawana w dawkach podzielonych, co 24 godziny.

Powyższe zalecenia obowiązują po podaniu dawki początkowej. Patrz także 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 zależy od przebiegu choroby.

### Sposób podawania

Cefazolin Hospira, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji można podawać głęboko domięśniowo lub dożylnie, w postaci powolnych wstrzyknięć lub powolnej infuzji dożylniej. Cefazolin Hospira, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji można podawać dożylnie, w postaci powolnych wstrzyknięć lub powolnej infuzji dożylniej.

Informacje dotyczące odtworzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na cefazolinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Nadwrażliwość*

Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że u pacjenta nie występowały w przeszłości żadne reakcje nadwrażliwości po podaniu cefalosporyn, penicylin lub innych leków.

U pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych, cefazolinę należy podawać ostrożnie.

Udokumentowano występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy penicylinami i cefalosporynami.

Tak, jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w pojedynczych przypadkach zakończone zgonem. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie cefazoliny i wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości na cefazolinę, inne cefalosporyny lub na inne antybiotyki beta-laktamowe. Należy zachować ostrożność podczas podawania cefazoliny pacjentom, u których wystąpiła w przeszłości łagodna reakcja nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe.

### *Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku*

U pacjentów z ciężką lub utrzymującą się biegunką należy wziąć pod uwagę wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, związanego ze stosowaniem antybiotyku. Ponieważ może ono zagrażać życiu pacjenta, należy natychmiast przerwać stosowanie cefazoliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Podawanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane. Patrz także punkt 4.8 Działania niepożądane.

### *Zaburzenie czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wielkość dawek i (lub) przerwy między dawkami należy dostosować do stopnia ciężkości zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). Pomimo, że cefazolina rzadko powoduje zaburzenie czynności nerek, zaleca się ocenę czynności nerek, szczególnie u ciężko chorych pacjentów, którzy otrzymują maksymalne dawki lecznicze oraz u pacjentów, u których równocześnie stosowane są inne produkty lecznicze o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym, takie jak aminoglikozydy lub silne leki moczopędne (np. furosemid).

### *Podanie dokanałowe*

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

### *Oporność bakterii i nadkażenia*

Długotrwałe stosowanie cefazoliny może być przyczyną wzrostu opornych bakterii.

Dlatego też pacjentów należy dokładnie obserwować, czy nie występują u nich nadkażenia. Jeśli wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Zaburzenia krwawienia

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Wcześnieńki i noworodki poniżej 1. miesiąca życia*

Nie należy stosować cefazoliny u wcześniaków ani noworodków poniżej 1. miesiąca życia, ponieważ brak jest obecnie wystarczających danych, dotyczących stosowania produktu w tych grupach wiekowych.

Każda 1 g fiołka zawiera około 2,2 mmol (50,6 mg) sodu.

Każda 2 g fiołka zawiera około 4,4 mmol (101,2 mg) sodu.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Nie należy podawać drogą dożylną cefazoliny rozpuszczonej w 0,5% roztworze chlorowodoru lidokainy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Antybiotyki

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

##### Probenecyd

Klirens nerkowy cefazoliny jest zmniejszony podczas jednoczesnego podawania probenecydu.

##### Witamina K

Niektóre antybiotyki, jak cefamandol, cefazolina i cefotetan mogą wpływać na metabolizm witaminy K, szczególnie w przypadku niedoboru witaminy K. W takich sytuacjach może być konieczne uzupełnienie witaminy K.

##### Leki przeciwzakrzepowe

Cefalosporyny mogą bardzo rzadko prowadzić do zaburzeń krzepliwości krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny lub heparyny) należy monitorować parametry krzepliwości krwi. Zgłaszano dużą liczbę przypadków nasilenia działania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących antybiotyki. Jako czynniki ryzyka wymieniane są: obecność zakażenia lub zapalenia, wiek oraz ogólny stan zdrowia pacjenta. W tych okolicznościach trudno jest określić, jaka jest zależność pomiędzy występowaniem choroby zakaźnej i jej leczenia w występowaniu zaburzeń INR. Jednakże, zaburzenia te występują częściej w przypadku niektórych grup antybiotyków, szczególnie fluorochinolonów, makrolidów, cyklin, kotrimoksazolu i niektórych cefalosporyn.

### Leki nefrotoksyczne

Nie można wykluczyć, że nasili się działanie nefrotoksyczne antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimiksyne B), jodowych środków kontrastowych, organoplatyn, metotreksatu stosowanego w dużych dawkach, niektórych leków przeciwwirusowych (np. cyklowiru, foskarnetu), pentamidyny, cyklosporyny, takrolimusa oraz leków moczopędnych (np. furosemidu). Jeżeli wymienione produkty lecznicze stosowane są jednocześnie z cefazoliną, należy uważnie monitorować parametry czynności nerek.

### Wyniki badań laboratoryjnych

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

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

### Doustne środki antykoncepcyjne

Cefazolina może wpływać na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Z tego powodu, zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji podczas leczenia cefazoliną.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu cefazoliny na płodność.

### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Ze względu na brak doświadczeń dotyczących stosowania cefazoliny w okresie ciąży oraz z uwagi na fakt, że cefazolina przenika barierę łożyskową, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, produkt leczniczy Cefazolin Hospira może być stosowany u kobiet podczas ciąży wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Zaleca się, aby unikać stosowania cefazoliny podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Cefazolina jest wydzielana w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego, dlatego nie jest spodziewane wystąpienie działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią podczas stosowania dawek terapeutycznych. Jeśli u dziecka wystąpi biegunka lub zakażenie grzybami *Candida*, należy zaprzestać karmienia piersią lub przerwać leczenie cefazoliną.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cefazolina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą jednak wystąpić działania niepożądane (patrz także punkt 4.8), które mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane są wymienione poniżej zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości w każdej kategorii częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Grzybica jamy ustnej
	Rzadko	Grzybica narządów płciowych, zapalenie pochwy. Tak, jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie cefazoliny może być przyczyną nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. Katar.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Obserwowano zmiany liczby krwinek, takie jak leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, małopłytkowość, leukocytoza, granulocytoza, monocytoza, limfocytopenia, bazofilia i eozynofilia. Zmiany te występują rzadko i są odwracalne.
	Bardzo rzadko	Zaburzenia koagulacji (krzepnięcia krwi) i, w konsekwencji, krwawienia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Gorączka
	Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny (obrzęk krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, przyspieszenie czynności serca, duszność, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, obrzęk języka, świąd odbytu, świąd narządów płciowych, obrzęk twarzy).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki (u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek leczonych niewłaściwymi, zbyt dużymi dawkami).
	Rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Wysięk do opłucnej, duszność lub zespół zaburzeń oddechowych, kaszel.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, biegunka
	Rzadko	Jadłowstręt
	Bardzo rzadko	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (jeśli wystąpi biegunka związana z terapią antybiotykiem, należy natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie).
Zaburzenia wątroby i dróg	Rzadko	Przemijające zwiększenie

żółciowych		aktywności aminotransferazy asparaginianowej, alaninowej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny i (lub) dehydrogenazy mleczanowej, przemijające zapalenie wątroby i przemijająca żółtaczka cholestatyczna.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.
	Rzadko	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Nefrotoksyczność, śródmiąższowe zapalenie nerek, nieokreślona nefropatia, białkomocz, przemijające zwiększenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), zazwyczaj u pacjentów leczonych innymi, potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Świąd sromu i pochwy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w miejscu domięśniowego wstrzyknięcia leku, czasem ze stwardnieniem.
	Rzadko	Złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej.

Jeśli podczas leczenia cefazoliną wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy zasięgnąć porady lekarza, ponieważ biegunka może być objawem ciężkiej choroby (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), wymagającej natychmiastowego leczenia. Należy zapobiec samodzielnemu stosowaniu przez pacjenta leków, hamujących perystaltykę jelit (patrz punkt 4.4).

Długotrwałe podawanie cefalosporyn może być przyczyną nadmiernego wzrostu niewrażliwych bakterii, szczególnie z rodzaju *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Może to prowadzić do nadkażenia lub potencjalnej kolonizacji przez oporne bakterie lub drożdżaki (patrz punkt 4.4).

#### Badania

Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, mocznika we krwi oraz aktywności fosfatazy zasadowej bez klinicznych objawów uszkodzenia nerek lub wątroby.

Dane uzyskane z badań na zwierzętach wykazały potencjalne nefrotoksyczne działanie cefazoliny. Chociaż nie wykazano tego działania u ludzi, należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia takiego działania, szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki produktu przez dłuższy okres czasu.

W rzadkich przypadkach zgłaszano śródmiąższowe zapalenie nerek i nieokreśloną nefropatię.

Pacjenci, u których wystąpiły te stany, byli poważnie chorzy i otrzymywali inne leki. Nie ustalono, jaki jest wpływ cefazoliny na rozwój śródmiąższowego zapalenia nerek i innych nefropatii.



W rzadkich przypadkach donoszono o następujących działaniach niepożądanych: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu, niedokrwistość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia i niedokrwistość hemolityczna.

Podczas leczenia niektórymi cefalosporynami zgłaszano następujące działania niepożądane: koszmary nocne, zawroty głowy, nadpobudliwość, nerwowość lub niepokój, bezsenność, senność, osłabienie, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia barw, splątanie i zwiększenie aktywności epileptogenicznej mózgu.

#### 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 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedawkowania

Przedawkowanie może powodować ból, stany zapalne i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia. Podanie pozajelitowe bardzo dużych dawek cefalosporyny może spowodować zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje i ból głowy. Przedawkowanie cefalosporyn może wywołać drgawki, szczególnie u pacjentów z chorobą nerek.

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

### Leczenie przedawkowania

W razie wystąpienia drgawek należy natychmiast przerwać stosowanie produktu. Może być wskazane podanie leków przeciwdrgawkowych. Należy uważnie monitorować czynności życiowe i parametry laboratoryjne. Po znacznym przedawkowaniu, jeśli brak reakcji na inne sposoby leczenia, może być korzystne równoczesne zastosowanie hemodializy z hemoperfuzją, chociaż brak dowodów na skuteczność takiego leczenia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, pozostałe antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny I generacji.  
Kod ATC: J01DB04

### Mechanizm działania

Wszystkie cefalosporyny, (antybiotyki  $\beta$ -laktamowe), hamują proces syntezy bakteryjnej ściany komórkowej i hamują selektywnie syntezę peptydoglikanu. Pierwszym etapem tego mechanizmu działania jest wiązanie się cefazoliny z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins, PBP). Związanie się cefazoliny z PBP hamuje aktywność transpeptydazy, co zapobiega syntezie peptydoglikanu i prowadzi do lizy komórki bakteryjnej.

### Mechanizm oporności

Antybiotyki beta-laktamowe zawierają tzw. pierścień beta-laktamowy, niezbędny do działania przeciwbakteryjnego.

Rozerwanie tego pierścienia powoduje utratę skuteczności antybiotyku. Wiele różnych bakterii posiada enzymy (beta-laktamazy), które mogą rozerwać ten pierścień, przez co stają się one odporne na ten rodzaj antybiotyku.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn i innych antybiotyków beta-laktamowych, oporność bakterii może być wynikiem różnych mechanizmów, obejmujących: zmiany w obrębie białek docelowych (białka wiążące penicylinę, PBP), enzymatyczną degradację pierścienia przez beta-laktamazy i zmodyfikowany dostęp do białek docelowych. Występuje oporność krzyżowa pomiędzy cefalosporynami i penicylinami. Bakterie Gram-ujemne zawierające kodowane chromosomowo, indukowalne beta-laktamazy, takie, jak *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. i *Providencia* spp. należy uznać za odporne na cefazolinę, pomimo stwierdzonej wrażliwości *in vitro*.

### Badania wrażliwości/Stężenia graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) cefazoliny, określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są następujące:

Mikroorganizm	Stężenia graniczne (mg/l)		
	S	I	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	Przypis <sup>1</sup>	-	Przypis <sup>1</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C, G)	Przypis <sup>2</sup>	-	Przypis <sup>2</sup>
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,5	-	0,5
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem	≤ 1		> 2

S = wrażliwe, I = średnio wrażliwe, R = odporne

<sup>1</sup>Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

<sup>2</sup>Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grup A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

### Wrażliwość mikrobiologiczna

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

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)
<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C, G), β-hemolizujące <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (wrażliwy na metycylinę)
<b>Gatunki z wrodzoną opornością</b>
<i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> ) <i>Morganella morganii</i>

<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> , odporne na metycylinę
<i>Proteus</i> spp. indolo-dodatni
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

### **Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne**

Dla cefalosporyn wykazano, że najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, powiązaniem ze skutecznością *in vivo*, jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami (%T), w której stężenie niezwiązanego leku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) cefazoliny dla docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Postać podawana domięśniowo:

W farmakologii u ludzi, stężenie cefazoliny w surowicy i czas działania po podaniu domięśniowym są wymienione w poniższej tabeli:

Dawka (g)	Stężenie w surowicy (µg/ml)					
	30 min	1 godz.	2 godz.	4 godz.	6 godz.	8 godz.
0,25	15,5	17	13	5,1	2,5	
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3
1*	60	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

\*Średnia z dwóch badań

Postać podawana dożylnie:

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

Średnie stężenia w surowicy uzyskane po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 1 g przedstawiono w poniższej tabeli:

Stężenie w surowicy (µg/ml)					
5 min	15 min	30 min	1 godz.	2 godz.	4 godz.
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Średni okres półtrwania cefazoliny w osoczu wynosi około 1,8 godziny. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek czas ten może być wydłużony do 15-30 godzin. W przypadku bezmoczności okres półtrwania ten może być dłuższy.

Maksymalne stężenia w surowicy, osiągane po 1-2 godzinach po podaniu dawki 1 g w ciągłej infuzji, wynoszą 63,6 mg/l i 188,4 mg/l. Okres półtrwania wynosi 100 minut.

Stężenia cefazoliny w tkance pęcherzyka żółciowego i żółci są wysokie i większe niż stężenia w osoczu, o ile nie występuje niedrożność dróg żółciowych.

Cefazolina łatwo przenika przez barierę łożyskową. Do mleka kobiecego cefazolina przenika w niewielkich ilościach.

W warunkach fizjologicznych, cefazolina wiąże się z białkami surowicy ludzkiej w 85-90%.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego jest małe.

#### Metabolizm

Cefazolina nie jest metabolizowana.

#### Eliminacja

Cefazolina jest wydalana głównie przez nerki. Niewielka ilość jest wydalana z żółcią. Po podaniu domięśniowym dawki 500 mg, około 56-89% podanej dawki ulega eliminacji po 6 godzinach. Po 24 godzinach od podania dochodzi do niemal całkowitego (80-100%) wydalania podanej cefazoliny.

Po podaniu dawek 500 mg i 1 g, maksymalne stężenie cefazoliny w moczu wynosi odpowiednio od 1000 µg/ml do 4000 µg/ml.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność cefazoliny jest mała.

Wielokrotne podawanie cefazoliny psom i szczurom różnymi drogami wstrzyknięcia, przez 1 do 6 miesięcy, nie wpływało istotnie na parametry hematologiczne i biochemiczne.

Po wielokrotnym podawaniu cefazoliny obserwowano toksyczny wpływ na nerki u królików. Nie stwierdzono podobnego wpływu u psów i szczurów.

Cefazolina nie wykazywała działania teratogennego i embriotoksycznego.

Brak dostępnych badań dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania cefazoliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Brak

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie należy mieszać roztworów cefazoliny z krwią lub innymi hydrolizatami białkowymi. Cefazolina wykazuje niezgodności z aminoglikozydami, tetracyklinami, erytromycyną, kwasem askorbowym, witaminą B complex, siarczanem bleomycyny, glukohexaponianem wapnia, glukonianem wapnia i chlorowodorkiem cymetydyny.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*Nieotwarta fiolka:*

2 lata.

*Po odtworzeniu:*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze 25°C lub przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwarcia/odtworzenia/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu zależą od użytkownika i nie powinny być dłuższe, niż podane powyżej czasy dla stabilności chemicznej i fizycznej.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po odtworzeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 g: Fiolki o pojemności 10 ml ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczone aluminiowym wieczkiem.

2 g: Fiolki o pojemności 20 ml ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczone aluminiowym wieczkiem.

Wielkość opakowań: 1, 5, 10 lub 25 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

##### *Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji*

Produkt leczniczy Cefazolin Hospira występuje w postaci sterylnego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, dlatego należy go rozpuścić przed podaniem. Objętość płynu użytego do rozpuszczenia zależy od metody podania produktu.

Zaleca się podawanie świeżo przygotowanych roztworów. Zachowują one trwałość przez co najmniej 12 godzin w temperaturze 25°C lub przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C, patrz punkt 6.3.

Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań, z proszku powstaje przejrzysty roztwór o zabarwieniu jasnożółtym do żółtego.

##### **Wstrzyknięcia domięśniowe**

Rozpuścić produkt Cefazolin Hospira, 1 g, w jednym z następujących, wykazujących zgodność rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- woda do wstrzykiwań
- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 0,5% roztwór chlorowodoru lidokainy

Wstrząsać do momentu całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Tabela rozpuszczenia produktu do wstrzyknięcia domięśniowego

Zawartość fiołki	Objętość rozcieńczalnika, którą należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	4 ml	250 mg/ml

##### **Wstrzyknięcia dożylnie**

Rozpuścić produkt Cefazolin Hospira w jednym z następujących, wykazujących zgodność rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- woda do wstrzykiwań
- 0,9% roztwór chlorku sodu

Nie należy podawać dożylnie 0,5% roztworu chlorowodoru lidokainy.

Tabela rozpuszczenia produktu do wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość fiolki	Objętość rozcieńczalnika, którą należy dodać	Przybliżone stężenie
1 g	4 ml	250 mg/ml
2 g	8 ml	250 mg/ml

Produkt Cefazolin Hospira, 1 g, należy wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut. W żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać roztworu krócej, niż przez 3 minuty. Roztwór należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji podczas podawania odpowiedniego płynu do infuzji dożylnych.

Produkt Cefazolin Hospira, 2 g, należy podawać w powolnej infuzji, przez około 30 do 60 minut.

#### **Przerywana lub ciągła infuzja dożylna**

Cefazolinę można podawać bezpośrednio dożylnie, zarówno w postaci ciągłej, jak i przerywanej infuzji.

Produkt Cefazolin Hospira można podawać jednocześnie ze stosowanym wcześniej leczeniem dożylnym, w tej samej lub oddzielnej butelce do infuzji.

Produkt Cefazolin Hospira należy wcześniej rozpuścić w jednym z wykazujących zgodność rozcieńczalników do wstrzykiwań dożylnych.

Dalszych rozcieńczeń należy dokonać w jednym z następujących, wykazujących zgodność rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- roztwór Ringera z mleczanami
- woda do wstrzykiwań

Tabela rozcieńczeń produktu do przerywanej lub ciągłej infuzji dożylnej

Zawartość fiolki	Odtworzenie	Rozcieńczenie	Przybliżone stężenie
	Minimalna objętość rozcieńczalnika, którą należy dodać	Objętość rozcieńczalnika, którą należy dodać	
1 g	4 ml	50 ml -100 ml	10 mg/ml – 19 mg/ml
2 g	8 ml	50 ml -100 ml	19 mg/ml – 34 mg/ml

Dodać zalecaną objętość rozcieńczalnika i wstrząsać do czasu całkowitego rozpuszczenia się zawartości fiolki. Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek.

Do rozcieńczenia roztworu należy stosować świeżo rozpuszczone roztwory.

Wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niez użytogo roztworu należy usunąć.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Hospira UK Limited  
Queensway, Royal Leamington Spa  
Warwickshire, CV31 3RW  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cefazolin Hospira, 1 g    Pozwolenie nr:

Cefazolin Hospira, 2 g    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**