

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka 1 g: Jedna fiolka zawiera 1 g cefazoliny (w postaci cefazoliny sodowej).
Fiolka 2 g: Jedna fiolka zawiera 2 g cefazoliny (w postaci cefazoliny sodowej).

Fiolka 1 g: Produkt leczniczy zawiera 2,2 mmol (lub 50,6 mg) sodu w fiolce.
Fiolka 2 g: Produkt leczniczy zawiera 4,4 mmol (lub 101,2 mg) sodu w fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolin Noridem jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę:

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

Zapobieganie zakażeniom w okresie okołoperacyjnym. W przypadku zabiegów chirurgicznych obarczonych podwyższonym ryzykiem zakażeń wywołanych patogenami beztlenowymi, np. zabiegów w obrębie jelita grubego, zaleca się stosowanie w skojarzeniu z odpowiednim lekiem działającym przeciwko bakteriom beztlenowym.

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

Wrażliwość drobnoustroju chorobotwórczego na leczenie należy zbadać (o ile to możliwe), chociaż leczenie można rozpocząć przed uzyskaniem wyników.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania zależą od umiejscowienia i nasilenia zakażenia oraz od postępu klinicznego i bakteriologicznego. Należy uwzględnić lokalne wytyczne terapeutyczne.

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała $\geq$ 40 kg)

- Zakażenia wywołane przez wrażliwe drobnoustroje: 1 g – 2 g cefazoliny na dobę w 2–3 równych dawkach podzielonych.
- Zakażenia wywołane przez umiarkowanie wrażliwe drobnoustroje: 3 g – 4 g cefazoliny na dobę w 3–4 równych dawkach podzielonych.

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

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Zapobieganie zakażeniom w okresie okołoperacyjnym

- Dawki zalecane w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym w przypadku zabiegów skażonych lub potencjalnie skażonych to: 1 g cefazoliny 30–60 minut przed zabiegiem
- W przypadku długich interwencji chirurgicznych (trwających co najmniej 2 godziny) dodatkowa dawka 0,5–1 g cefazoliny w trakcie interwencji.
- Długotrwałe stosowanie po zakończeniu interwencji chirurgicznej powinno być uzasadnione krajowymi zaleceniami.

Ważne jest, aby (1) dawka przedoperacyjna została podana bezpośrednio przed (30 min do 1 godziny) rozpoczęciem zabiegu, aby w momencie wykonania pierwszego nacięcia chirurgicznego występowały odpowiednie stężenia antybiotyku w surowicy krwi i tkankach; oraz (2) w razie konieczności cefazolina była podawana w odpowiednich odstępach w trakcie zabiegu, aby zapewnić wystarczające stężenia antybiotyku w oczekiwanych momentach największego narażenia na drobnoustroje zakaźne.

Pacjenci dorośli z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać podania mniejszej dawki, aby uniknąć nasilenia działania.

Mniejszą dawkę można ustalić na podstawie stężeń we krwi. Jeśli nie jest to możliwe, dawkę można ustalić na podstawie klirensu kreatyniny.

Leczenie podtrzymujące cefazoliną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)	Dawka
≥ 55	≤ 1,5	zwykła dawka i zwykły odstęp pomiędzy dawkami
35–54	1,6–3,0	zwykła dawka, co 8 godzin
11–34	3,1–4,5	połowa zwykłej dawki co 12 godzin
≤ 10	≥ 4,6	połowa zwykłej dawki co 18–24 godzin

U pacjentów poddawanych hemodializie schemat leczenia zależy od warunków dializy.

Wytyczne dotyczące dawkowania u dorosłych

Tabela dotycząca rekonstrukcji do wstrzyknięcia domięśniowego

Zawartość w fiolce	Ilość rozcieńczalnika do dodania	Przybliżone stężenie
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Tabela dotycząca rekonstrukcji do wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość w fiolce	Minimalna ilość rozcieńczalnika do dodania	Przybliżone stężenie

1 g	4 ml	220 mg/ml
-----	------	-----------

Dzieci i młodzież:

Zakażenia wywołane przez wrażliwe drobnoustroje

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

Zakażenia wywołane przez umiarkowanie wrażliwe drobnoustroje

Zalecana jest dawka do 100 mg/kg mc. w trzech lub czterech dawkach podzielonych (jedna dawka co 6 lub 8 godzin).

Wcześnieiki i niemowlęta poniżej 1. miesiąca życia

Ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków i niemowląt poniżej jednego miesiąca życia, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cefazolin Noridem u tych pacjentów. Patrz także punkt 4.4.

Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży

Wstrzyknięcie dożylnie

Fiolka 1 g: Zawartość 1 fiolki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 ml zgodnego rozpuszczalnika (uzyskując stężenie około 220 mg/ml). Właściwą objętość roztworu, której należy użyć, obok dawki w mg, podano w tabeli 1.

Fiolka 2 g: Zawartość 1 fiolki (2000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 10 ml zgodnego rozpuszczalnika (uzyskując stężenie około 180 mg/ml). Właściwą objętość roztworu, której należy użyć, obok dawki w mg, podano w tabeli 2.

Należy zdecydowanie unikać dożylnego podawania roztworów lidokainy.

Tabela 1: Odpowiednie objętości produktu leczniczego Cefazolin Noridem, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji do wstrzyknień 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 na poziomie 25 mg/kg mc. 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 na poziomie 25 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 1 g	42 mg;	85 mg;	125 mg;	167 mg;	208 mg;
		0,19 ml	0,439 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Dawka podzielona co 6 godzin na poziomie 25 mg/kg mc. 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 na poziomie 50 mg/kg mc. 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 na poziomie 50 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 1 g	83 mg;	166 mg;	250 mg;	333 mg;	417 mg;
		0,438 ml	0,75 ml	1,14 ml	1,51 ml	1,89 ml

Dawka podzielona co 6 godzin na poziomie 50 mg/kg mc. 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 na poziomie 100 mg/kg mc. 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 na poziomie 100 mg/kg mc. 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 podania domięśniowego, kiedy obliczona objętość przypadająca na pojedyncze podanie przekracza 2 ml, preferuje się wybór schematu dawkowania z większą liczbą dawek podzielonych w ciągu doby (3 lub 4) lub podzielenie podawanej objętości na równe części w dwóch różnych miejscach wstrzyknięcia.

Tabela 2: Odpowiednie objętości produktu leczniczego Cefazolin Noridem, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji do wstrzyknięć dożylnych u dzieci i młodzieży

Masa ciała	Moc	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dawka podzielona co 12 godzin na poziomie 25 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Dawka podzielona co 8 godzin na poziomie 25 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	42 mg;	85 mg;	125 mg;	167 mg;	208 mg;
		0,23 ml	0,47 ml	0,69 ml	0,93 ml	1,15 ml
Dawka podzielona co 6 godzin na poziomie 25 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	31 mg;	62 mg;	94 mg;	125 mg;	156 mg;
		0,17 ml	0,34 ml	0,52 ml	0,69 ml	0,87 ml
Dawka podzielona co 12 godzin na poziomie 50 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	125 mg	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml
Dawka podzielona co 8 godzin na poziomie 50 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	83 mg;	166 mg;	250 mg;	333 mg;	417 mg;
		0,46 ml	0,92 ml	1,39 ml	1,85 ml	2,32 ml
Dawka podzielona co 6 godzin na poziomie 50 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Dawka podzielona co 8 godzin na poziomie 100 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	167 mg;	333 mg;	500 mg;	667 mg;	833 mg;
		0,93 ml	1,85 ml	2,78 ml	3,7 ml	4,63 ml
Dawka podzielona co 6 godzin na poziomie 100 mg/kg mc. na dobę	Fiolka 2 g	125 mg;	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml

W przypadku objętości mniejszych niż 1 ml należy użyć strzykawki 0,5 ml, aby zwiększyć dokładność dawkowania.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Zawartość 1 fiolki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 ml zgodnego rozpuszczalnika (uzyskując stężenie około 220 mg/ml), a następnie pobiera odpowiednią objętość (wskazaną w tabeli 1) roztworu po rekonstytucji i podaje we wstrzyknięciu domięśniowym.

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

Wlew dożylny

Dawkę można podać w postaci wlewu dożylnego, wykorzystując rekonstruowany i dalej rozcieńczony (10 mg/ml) roztwór, opisany w punkcie 6.6.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek (podobnie jak dorośli) mogą wymagać podania mniejszej dawki, aby uniknąć nasilenia działania.

Mniejszą dawkę można ustalić na podstawie stężeń we krwi. Jeśli jest to niemożliwe, dawkę można ustalić na podstawie klirensu kreatyniny zgodnie z poniższymi wytycznymi.

U dzieci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 40–20 ml/min) wystarcza 25% zwykłej dawki dobowej, podzielone na dawki podawane co 12 godzin.

U dzieci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20–5 ml/min) wystarcza 10% zwykłej dawki dobowej, podawane co 24 godziny.

Wszystkie te wytyczne obowiązują po podaniu wstępnej dawki początkowej. Patrz także punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku i z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cefazolin Noridem, 1 g może być podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym lub w wolnym wstrzyknięciu dożylnym albo we wlewie dożylnym po rozcieńczeniu. Produkt leczniczy Cefazolin Noridem, 2 g może być podawany w wolnym wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie dożylnym po rozcieńczeniu. Dawki pojedyncze przekraczające 1 g należy podawać we wlewie dożylnym.

Objętość i rodzaj rozpuszczalnika użytego do rekonstytucji zależy od sposobu podania.

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

Jeśli jako rozpuszczalnik stosowana jest lidokaina, uzyskanego roztworu nigdy nie wolno podawać dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy uwzględnić informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od nasilenia zakażenia, a także od postępu klinicznego i bakteriologicznego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sól sodową cefazoliny.

Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na antybiotyki z grupy cefalosporyn.

Ciężka reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) na inny beta-laktamowy lek

przeciwbakteryjny (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

Przeciwwskazania do stosowania lidokainy należy wykluczyć przed domięśniowym wstrzyknięciem cefazoliny w przypadku użycia roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego lidokainy, zwłaszcza z punktem dotyczącym przeciwwskazań:

- rozpoznana nadwrażliwość na lidokainę lub inne amidowe leki znieczulające o działaniu miejscowym w wywiadzie
- blok serca podczas aktywności własnej (niewystymulowanej)
- ciężka niewydolność serca
- podanie drogą dożylną
- niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy

Roztworów cefazoliny zawierających lidokainę nigdy nie wolno podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku rozpoznanej nadwrażliwości na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe należy zwrócić uwagę na możliwą wrażliwość krzyżową (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak w przypadku wszystkich beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, donoszono o ciężkich przypadkach reakcji nadwrażliwości czasami prowadzących do zgonu. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości leczenie cefazoliną należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie środki ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta występują ciężkie reakcje nadwrażliwości na cefazolinę, inne cefalosporyny bądź inne leki beta-laktamowe w wywiadzie. Należy zachować ostrożność, podając cefazolinę pacjentom z innymi niż ciężkie reakcjami nadwrażliwości na inne leki beta-laktamowe w wywiadzie.

Cefazolinę należy podawać wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z reakcją alergiczną (np. alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub astmą oskrzelową), ponieważ istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

W związku ze stosowaniem cefazoliny donoszono o przypadkach związanego z lekiem przeciwbakteryjnym rzekomobłoniastego zapalenia jelit o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu. To rozpoznanie należy uwzględnić u pacjentów z biegunką w trakcie podawania cefazoliny lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefazoliną oraz rozpoczęcie specyficznego leczenia zakażenia *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych, które hamują perystaltykę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Ponieważ jak dotąd nie ma wystarczającego doświadczenia, produktu leczniczego Cefazolin Noridem nie wolno stosować u noworodków i niemowląt w pierwszym miesiącu życia.

Stosowane lidokainy:

W przypadku użycia roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika roztwory cefazoliny wolno stosować wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym. Przed użyciem należy uwzględnić przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia oraz inne istotne informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy (patrz punkt 4.3).

Roztworu lidokainy nigdy nie wolno podawać dożylnie.

Środki ostrożności

W przypadku niewydolności nerek przejawiającej się szybkością przesączania kłębuszkowego wynoszącą poniżej 55 ml/min należy wziąć pod uwagę kumulację cefazoliny. W związku z tym

dawkę należy odpowiednio zmniejszyć lub wydłużyć odstęp pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podanie cefazoliny może być związane z wystąpieniem napadu drgawkowego.

Wydłużony czas protrombinowy może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby bądź złym stanem odżywienia, a także u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu przeciwbakteryjnemu oraz u pacjentów ustabilizowanych wcześniej za pomocą leków przeciwzakrzepowych. U tych pacjentów wydłużenie czasu protrombinowego należy monitorować w trakcie leczenia cefazoliną, ponieważ bardzo rzadko może ono doprowadzić do plazmatycznych zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8). W związku z tym u pacjentów z chorobami mogącymi wywoływać krwotoki (np. wrzodami przewodu pokarmowego), a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (wrodzonymi: np. hemofilią; nabytymi: np. w wyniku żywienia pozajelitowego, niedożywienia, zaburzeń czynności wątroby lub nerek bądź trombocytopenii; wywołanymi przez leki: np. heparynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe) należy regularnie oznaczać INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). W razie konieczności można stosować substytucję witaminą K (10 mg na tydzień).

Długotrwałe i wielokrotne podawanie może doprowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów opornych.

Jeśli w trakcie leczenia dojdzie do nadkażenia, należy podjąć odpowiednie działania.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W rzadkich przypadkach może dojść do uzyskania fałszywie dodatnich wyników nieenzymatycznego oznaczenia stężenia glukozy w moczu oraz testu Coombsa.

Ten produkt leczniczy zawiera 50,6 mg sodu w fiolce (1000 mg), co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu (2 g) w diecie u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 101,2 mg sodu w fiolce (2000 mg), co odpowiada 5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu (2 g) w diecie u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe

Cefalosporyny mogą bardzo rzadko powodować zaburzenia krzepnięcia (patrz punkt 4.4). W trakcie jednoczesnego stosowania z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną lub heparyną) w dużych dawkach należy monitorować parametry krzepnięcia.

Witamina K1

Niektóre cefalosporyny, np. cefamandol, cefazolina i cefotetan, mogą powodować zaburzenia metabolizmu witaminy K1, zwłaszcza w przypadkach jej niedoboru. Może to wymagać suplementacji witaminy K1.

Probenecyd

W związku z jego hamującym wpływem na diurezę nerek podanie probenecydu indukuje wyższe stężenia i dłuższy czas retencji cefazoliny we krwi.

Substancje nefrotoksyczne

Nie można wykluczyć nasilenia nefrotoksycznego działania antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimyksyny B), środków kontrastowych zawierających jod, organicznych związków platyny, dużych dawek metotreksatu, niektórych leków przeciwwirusowych (np. acyklowiru, foscarnetu), pentamidyny, cyklosporyny, takrolimusu i diuretyków (np. furosemidu).

W przypadku jednoczesnego podawania z cefazoliną należy ściśle monitorować czynność nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cefazolina przenika do zarodka/płodu przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cefazoliny u ludzi. W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cefazolin Noridem w okresie ciąży, o ile nie jest to konieczne.

Karmienie piersią

Cefazolina przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach i dlatego w dawkach terapeutycznych nie przewiduje się wpływu na niemowlę. Jeśli u niemowlęcia karmionego piersią wystąpi biegunka lub kandydoza, matka powinna przerwać karmienie piersią, a cefazolinę należy odstawić.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano 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 zależności od dawki i czasu trwania leczenia przewiduje się wystąpienie u pacjentów jednego lub kilku spośród niżej wymienionych działań niepożądanych.

Klasyfikacja organów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza jamy ustnej (stosowanie długotrwałe)	kandydoza narządów płciowych, zapalenie pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia lub hipoglikemia); leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, trombocytopenia, leukocytoza, granulocytoza, monocytoza, limfocytopenia, bazofilia i eozynofilia były	zaburzenia krzepnięcia krwi i w następstwie krwawienie; na te działania niepożądane są narażeni pacjenci z niedoborem witaminy K lub innych czynników krzepnięcia krwi bądź pacjenci żywieni sztucznie, stosujący nieodpowiednią dietę, z zaburzeniami	

			obserwowane w morfologii; działania te są rzadkie i odwracalne.	czynności wątroby i nerek, trombocytopenia oraz pacjenci z zaburzeniami lub chorobami powodującymi krwawienie (np. hemofilią oraz wrzodami żołądka i dwunastnicy); patrz także punkty 4.4 i 4.5; zmniejszone stężenie hemoglobiny i (lub) zmniejszony hematokryt, niedokrwistość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia i niedokrwistość hemolityczna.	
Zaburzenia układu immunologicznego		rumień, rumień wielopostaciowy, osutka, pokrzywka, odwracalna lokalna przepuszczalność naczyń krwionośnych, stawów lub błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), gorączka indukowana przez lek i śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc wywołane czynnikami nieinfekcyjnymi	toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona.	wstrząs anafilaktyczny, obrzęk krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, przyspieszenie akcji serca, spływanie oddechu, spadek ciśnienia krwi, obrzęk języka, świąd odbytu, świąd narządów płciowych, obrzęk twarzy.	
Zaburzenia układu nerwowego		napady drgawkowe (u pacjentów z	zawroty głowy, złe samopoczucie,		

		zaburzeniami czynności nerek po zastosowaniu nieodpowiedni o dużych dawk).	zmęczenie; koszmary senne, zawroty głowy, nadmierna aktywność, nerwowość lub niepokój, bezsenność, senność, osłabienie, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia barw, splątanie oraz aktywność padaczkogenna.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			wysięk opłucnowy, ból w klatce piersiowej, duszność lub zaburzenia oddychania, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa.		
Zaburzenia żołądka	utrata łaknienia, biegunka, nudności i wymioty; objawy te są zwykle umiarkowane i często ustępują w trakcie lub po zakończeniu leczenia.			rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			przemijające zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, gamma-GT, stężenia bilirubiny i (lub) aktywności LDH i fosfatazy alkalicznej w surowicy, przemijające zapalenie wątroby, przemijająca żółtaczka		

			cholestatyczna.		
Zaburzenia nerek i układu moczowego			nefrotoksyczność, śródmiąższowe zapalenie nerek, nieokreślona nefropatia, białkomocz, tymczasowe zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), zwykle u pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami potencjalnie nefrotoksycznymi.		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego, czasem ze stwardnieniem	podanie dożylnie może doprowadzić do zakrzepowego zapalenia żył.			<i>dotyczy postaci do podania domięśniowego (ponieważ rozpuszczalnik zawiera lidokainę): ogólnoustrojowe reakcje na lidokainę</i>

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

Do objawów przedawkowania należą: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak pobudzenie, mioklonia i drgawki.

W przypadku zatrucia zaleca się zastosowanie środków przyspieszających eliminację. Nie istnieje specyficzne antidotum. Cefazolinę można usunąć drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne antybiotyki β -laktamowe, cefalosporyny pierwszej generacji.

Kod ATC: J01DB04

Cefazolina jest bakteriobójczym antybiotykiem należącym do cefalosporyn pierwszej generacji, przeznaczonym do podawania pozajelitowego.

Cefalosporyny hamują syntezę ściany komórkowej (w fazie wzrostu), blokując białka wiążące penicyliny (PBP), takie jak transpeptydazy. W efekcie następuje działanie bakteriobójcze.

Zależności PK/PD

W przypadku cefalosporyn wykazano, że najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym skorelowanym ze skutecznością *in vivo* jest odsetek odstępu pomiędzy dawkami pozwalający zapewnić stężenie substancji niezwiązanej powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) cefazoliny dla poszczególnych gatunków docelowych (tj. %T > MIC).

Mechanizmy oporności

Oporność na cefazolinę może polegać na jednym z następujących mechanizmów:

- Inaktywacja przez beta-laktamazy: cefazolina charakteryzuje się wysoką stabilnością względem penicylinaz produkowanych przez bakterie Gram dodatnie, ale tylko niską stabilnością względem beta-laktamaz kodowanych plazmidowo, np. beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania lub beta-laktamaz kodowanych chromosomalnie typu AmpC.
- Zmniejszone powinowactwo PBP do cefazoliny: nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców jest wywołana przez modyfikacje PBP związane z mutacjami. Oporność gronkowców opornych na metycylinę (oksacylinę) wynika z utworzenia dodatkowego PBP o mniejszym powinowactwie względem cefazoliny.
- Niewystarczające przenikanie cefazoliny przez zewnętrzną ścianę komórkową bakterii Gram-ujemnych może doprowadzić do niewystarczającego hamowania PBP.
- Cefazolina może być transportowana na zewnątrz komórki za pomocą pomp *efflux*.

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

Stężenia graniczne

Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) ustalił kliniczne stężenia graniczne MIC (wersja 8.1, obowiązuje od 15.05.2018).

Gatunek	Wrażliwy ($\leq$)	Oporny ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Uwaga ^A	Uwaga ^A
Paciorkowce z grupy A, B, C i G	Uwaga ^B	Uwaga ^B
Paciorkowce z grupy <i>Viridans</i>	0,5 mg/l	0,5 mg/l
Stężenia graniczne PK/PD (niezwiązane z gatunkiem)	1 mg/l	2 mg/l

^A O wrażliwości gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem cefiksymu, ceftazydymu, ceftazydymu-awibaktamu, ceftibutenu i ceftolozanu-tazobaktamu, w przypadku których nie ma stężeń granicznych i których nie należy stosować w leczeniu zakażeń gronkowcami. Niektóre *S. aureus* oporne na metycylinę są wrażliwe na ceftarolinę i ceftobiprol.

^B O wrażliwości paciorkowców z grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.

Wrażliwość mikrobiologiczna

W poniższej tabeli przedstawiono klinicznie istotne patogeny, zaklasyfikowane jako wrażliwe lub oporne na podstawie danych *in vitro* i *in vivo*. Cefazolina jest skuteczna przeciwko niektórym gatunkom *in vitro*, ale nie w warunkach klinicznych, w związku z czym gatunki te są zaklasyfikowane jako oporne.

Częstość występowania oporności nabytej może różnić się w zależności od położenia geograficznego i czasu w przypadku wybranych gatunków i dlatego pożądane są informacje lokalne, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta w sytuacji, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że skuteczność cefazoliny jest wątpliwa. Zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapii należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną, w tym identyfikację drobnoustroju i jego wrażliwości na cefazolinę.

Gatunki powszechnie wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)

Gatunki, w przypadku których oporność nabyta może stanowić problem

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Paciorkowce beta-hemolizujące z grup A, B, C i G

Staphylococcus epidermidis (wrażliwy na metycylinę)

Streptococcus pneumoniae

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Haemophilus influenzae

Drobnoustroje naturalnie oporne

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus, oporny 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 jest podawana pozajelitowo. Po podaniu dawki 500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym maksymalne stężenia w surowicy osiągane po mniej więcej godzinie wynosiły 20–40 mikrogramów/ml. Po podaniu dawki 1 g obserwowano maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 37–63 mikrogramy/ml. W przypadku jednego ciągłego wlewu dożylnego w badaniu dotyczącym stosowania cefazoliny u zdrowych dorosłych w dawkach 3,5 mg/kg przez jedną godzinę (ok. 250 mg), a następnie 1,5 mg/kg przez kolejne dwie godziny (ok. 100 mg) stabilne stężenie w surowicy wynoszące ok. 28 mikrogramów/ml wykazano w trzeciej godzinie. W poniższej tabeli przedstawiono średnie stężenie cefazoliny w surowicy po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki 1 g.

Stężenie w surowicy (µg/ml) po dożylnym podaniu 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 w 70–86% z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 11 l/1,73 m². W przypadku podawania cefazoliny pacjentom bez niedrożności przewodów żółciowych stężenia antybiotyku w żółci po upływie 90–120 minut od podania były zasadniczo większe niż stężenia antybiotyku w surowicy.

I odwrotnie, w przypadku występowania niedrożności stężenia antybiotyku w żółci były znacznie mniejsze od stężeń w surowicy. Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w płynie mózgowo-rdzeniowym oznaczano różne stężenia cefazoliny, mieszczące się w zakresie od 0 do 0,4 mikrograma/ml. Cefazolina może łatwo przenikać przez zajęte stanem zapalnym błony maziowe, a stężenie antybiotyku osiągnęte w stawach jest podobne do stężeń w surowicy.

Metabolizm

Cefazolina nie jest metabolizowana.

Eliminacja

Okres półtrwania w surowicy wynosi mniej więcej 1 godzinę i 35 minut. Cefazolina jest wydalana w postaci aktywnej mikrobiologicznej z moczem. Około 56–89% domięśniowej dawki 500 mg jest wydalane w ciągu pierwszych sześciu godzin, a 80% do prawie 100% jest wydalane w ciągu 24 godzin. Po domięśniowym podaniu dawki 500 mg i 1 g stężenia w moczu mogą wynosić 500–4000 µg/ml. Cefazolina jest usuwana z surowicy głównie metodą filtracji kłębuszkowej. Klirens nerkowy wynosi 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność cefazoliny jest niska.

Wielokrotne podanie cefazoliny u psów i szczurów w okresie 1–6 miesięcy różnymi drogami podania nie wykazało istotnego wpływu na parametry hematologiczne i biochemiczne. Toksyczny wpływ na nerki obserwowano po podaniu dawki wielokrotnej u królików, ale nie u psów ani szczurów.

Cefazolina nie miała działania teratogennego ani embriotoksycznego.

Brak dostępnych badań dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania cefazoliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefazolina wykazuje niezgodności z disiarczanem amikacyny, amobarbitem sodu, kwasem askorbowym, 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.

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze 25°C i do 24 godzin w temperaturze 2–8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie

wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas przechowywania i warunki przed użyciem, przy czym czas ten nie jest zwykle dłuższy od podanych powyżej czasów zachowania stabilności chemicznej i fizycznej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać fiołki w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefazolin Noridem 1 g: Fiolki z bezbarwnego szkła typu III o pojemności 15 ml zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej typu I, uszczelnione aluminiowym wieczkiem i plastikową nakładką typu *flip-top*, w tekturowym pudełku.

Cefazolin Noridem 2 g: Fiolki z bezbarwnego szkła typu III o pojemności 20 ml zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej typu I, uszczelnione aluminiowym wieczkiem i plastikową nakładką typu *flip-top*, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach po 1, 10 lub 50 fiołek.

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 tabelą, gdzie można znaleźć objętości niezbędne do dodania i stężenia roztworu, które mogą być przydatne w sytuacji, gdy niezbędne są niewielkie dawki.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Cefazolin Noridem, 1 g:

Produkt leczniczy Cefazolin Noridem rozpuścić w jednym z następujących zgodnych rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- woda do wstrzykiwań
- 10% roztwór glukozy
- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 0,5% roztwór lidokainy HCl.

Dobrze wstrząsnąć do momentu całkowitego rozpuszczenia zawartości fiołki i wstrzyknąć w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Tabela dotycząca rekonstytucji do wstrzyknięcia domięśniowego

Zawartość w fiołce	Ilość rozcieńczalnika do dodania	Przybliżone stężenie
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Informacje na temat ilości rozcieńczalnika, jaką należy dodać w przypadku populacji dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 – Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży.

Stosowane lidokainy:

W przypadku użycia roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika, roztwory cefazoliny wolno stosować wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym. Przed użyciem należy uwzględnić przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia oraz inne istotne informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Roztworu lidokainy nigdy nie wolno podawać dożylnie.

Wstrzyknięcie domięśniowe z lidokainą jako rozpuszczalnikiem jest wskazane u dzieci powyżej 30. miesiąca życia.

Cefazolin Noridem, 2 g: Nie należy stosować do podania domięśniowego.

Wstrzyknięcie dożylne

Produkt leczniczy Cefazolin Noridem rozpuścić w jednym z następujących zgodnych rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- woda do wstrzykiwań
- (0,9%) roztwór chlorku sodu lub
- 5% roztwór glukozy
- 10% roztwór glukozy.

Tabela dotycząca rekonstrukcji do wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość w fiolce	Minimalna ilość rozcieńczalnika do dodania	Przybliżone stężenie
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazolina jest przeznaczona do powolnego wstrzykiwania w czasie od trzech do pięciu minut. W żadnym przypadku roztworu nie wolno wstrzykiwać w czasie krótszym niż 3 minuty. Wstrzyknięcie należy podać bezpośrednio do żyły lub do przewodu, za pomocą którego pacjent otrzymuje roztwór dożylny.

Dawki pojedyncze większe niż 1 g należy podawać we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut.

Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży:

Fiolka zawierająca 1 g: Zawartość 1 fiolki (1000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 4 ml zgodnego rozpuszczalnika (uzyskując stężenie około 220 mg/ml). Właściwą objętość roztworu, której należy użyć, obok dawki w mg, podano w tabeli 1.

Fiolka zawierająca 2 g: Zawartość 1 fiolki (2000 mg cefazoliny) rozpuszcza się w 10 ml zgodnego rozpuszczalnika (uzyskując stężenie około 180 mg/ml). Właściwą objętość roztworu, której należy użyć, obok dawki w mg, podano w tabeli 2.

Informacje na temat ilości rozcieńczalnika, jaką należy dodać w przypadku populacji dzieci i młodzieży, 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 zwiększyć dokładność dawkowania.

Wlew dożylny

Produkt leczniczy Cefazolin Noridem należy najpierw rozpuścić w jednym z wymienionych, zgodnych rozpuszczalników, przeznaczonych do wstrzyknięcia dożylnego.

Dalsze rozcieńczenia należy wykonywać za pomocą jednego z następujących zgodnych rozcieńczalników, zgodnie z tabelą rozcieńczeń:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 5% roztwór glukozy
- roztwór Ringera
- roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu

- woda do wstrzykiwań

Tabela rozcieńczeń do infuzji dożylniej

Zawartość w fiolce	Rekonstytucja	Rozcieńczenie	Przybliżone stężenie
	Minimalna ilość rozcieńczalnika do dodania	Ilość rozcieńczalnika do dodania	
1 g	4 ml	50 ml – 100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml
2 g	8 ml	50 ml – 100 ml	40 mg/ml – 20 mg/ml

W przypadku Cefazolin Noridem, 2 g, jeśli potrzebne są mniejsze dawki, zaleca się użycie połowy roztworu po rekonstytucji (około 4 ml w przypadku cefazoliny o mocy 1 g; tj. połowy zawartości fiolki) i dodanie zgodnego rozcieńczalnika do ostatecznej objętości 100 ml (co pozwoli uzyskać stężenie około 10 mg/ml). Wymaganą ilość rozcieńczonego roztworu można wówczas podać pacjentowi w zalecanym czasie.

Roztworów produktu leczniczego Cefazolin Noridem zawierających lidokainę nigdy nie wolno podawać dożylnie.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych podawanych pozajelitowo, roztwór po rekonstytucji należy przed podaniem obejrzeć, czy nie ma w nim cząstek stałych lub czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór wolno podawać tylko wówczas, gdy jest klarowny i praktycznie nie zawiera cząstek stałych.

Produkt po rekonstytucji jest przeznaczony 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

Noridem Enterprises Ltd.
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cypr

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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