# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefazolin Sandoz, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

## 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 1000 mg cefazoliny *(Cefazolinum)* w postaci soli sodowej (1048 mg).

Produkt leczniczy zawiera sód:
1 fiolka zawiera 50,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolin Sandoz stosuje się:

- w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefazolinę (patrz punkt 5.1):
  - zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie bakteryjnego przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc
  - zakażenia układu moczowego: ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
  - zakażenia skóry i tkanek miękkich
  - zapalenie wsierdzia
  - posocznica

- w zapobieganiu zakażeniom okołooperacyjnym: stosowanie cefazoliny w okresie okołooperacyjnym może zmniejszyć częstość zakażeń pooperacyjnych w zabiegach chirurgicznych o dużym ryzyku wystąpienia takich zakażeń.

Stosowanie cefazoliny w roztworze do wstrzykiwań i infuzji należy ograniczyć do przypadków, w których konieczne jest pozajelitowe podanie leku.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

W miarę możliwości należy przeprowadzić testy wrażliwości na lek drobnoustrojów wywołujących zakażenie (antybiogram), jednak w uzasadnionych przypadkach można rozpocząć terapię przed otrzymaniem wyników tych testów.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawkowanie zależy od wrażliwości patogenów i ciężkości zakażenia.

*Dorośli*
Dawki zwykle stosowane u dorosłych podano w tabeli poniżej.

| Rodzaj zakażenia | Dawka | Częstość podawania | Całkowita dawka dobowa |
|---|---|---|---|
| Lekkie zakażenia (wywołane przez bakterie Gram-dodatnie) | 500 mg<br>1 g | co 8 godzin<br>co 12 godzin | 1,5 g<br>2 g |
| Niepowikłane zakażenia układu moczowego | 1 g | co 12 godzin | 2 g |
| Zakażenia umiarkowane do ciężkich (wywołane przez bakterie Gram-ujemne) | 1 g | co 6 do 8 godzin | 3 g do 4 g |
| Zakażenia zagrażające życiu | 1 g do 1,5 g | co 6 godzin | 4 g do 6 g |

Rzadko stosowano dawki do 12 g.

*Dorośli z niewydolnością nerek*
Lek należy podawać w dawkach zgodnych z danymi zawartymi w tabeli poniżej.

| Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 $m^2$ pc.] | Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml] | Całkowita dawka dobowa | Częstość podawania |
|---|---|---|---|
| ≥55 | ≤1,5 | zwykle stosowana dawka | bez zmian |
| 35 do 54 | 1,6 do 3,0 | zwykle stosowana dawka | co 12 godzin |
| 11 do 34 | 3,1 do 4,5 | ½ zwykle stosowanej dawki | co 12 godzin |
| ≤10 | ≥4,6 | ¼ zwykle stosowanej dawki | co 24 godziny |

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

*W zapobieganiu zakażeniom okołooperacyjnym*
Dawkowanie zależy od rodzaju i czasu trwania zabiegu chirurgicznego.

- Cefazolin Sandoz w dawce początkowej od 1 g do 2 g podaje się dożylnie lub domięśniowo od 30 minut do 1 godziny przed rozpoczęciem operacji.
- Jeśli zabieg trwa dłużej (co najmniej 2 godziny), w trakcie jego trwania podaje się dożylnie lub domięśniowo kolejną dawkę od 500 mg do 1 g.
- Po operacji w ciągu 24 godzin podaje się dożylnie lub domięśniowo co 6 do 8 godzin dawkę od 500 mg do 1 g.

W leczeniu zakażeń, które mogą stanowić duże zagrożenia dla pacjenta (np. po operacjach serca lub dużych zabiegach ortopedycznych, takich jak całkowita wymiana stawu), zalecane jest dalsze podawanie leku przez 24 do 48 godzin, w dawkach stosowanych zwykle po zabiegach chirurgicznych.

*Pacjenci w podeszłym wieku*
U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

*Noworodki w wieku poniżej 1 miesiąca*
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku u noworodków w pierwszym miesiącu życia (patrz punkt 4.4).

*Dzieci i młodzież*
W większości lekkich i średnio ciężkich zakażeń skuteczna całkowita dawka dobowa wynosi 25 do 50 mg/kg mc., podzielona na 3 lub 4 równe dawki.

W ciężkich zakażeniach całkowitą dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc.

Zalecenia dotyczące ustalania dawki u niemowląt oraz dzieci młodszych i starszych

| Masa ciała | 25 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych | | 25 mg/kg mc. na dobę w 4 dawkach podzielonych | |
|---|---|---|---|---|
| | Podawanie co około 8 godzin | Objętość, jaką należy pobrać z fiolki roztworu o stężeniu 125 mg/ml | Podawanie co około 6 godzin | Objętość, jaką należy pobrać z fiolki roztworu o stężeniu 125 mg/ml |
| 4,5 kg | 40 mg | 0,3 ml | 30 mg | 0,25 ml |
| 9,0 kg | 75 mg | 0,6 ml | 55 mg | 0,45 ml |
| 13,5 kg | 115 mg | 0,9 ml | 85 mg | 0,7 ml |
| 18,0 kg | 150 mg | 1,2 ml | 115 mg | 0,9 ml |
| 22,5 kg | 190 mg | 1,5 ml | 140 mg | 1,1 ml |

| Masa ciała | 50 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych | | 50 mg/kg mc. w 4 dawkach podzielonych | |
|---|---|---|---|---|
| | **Podawanie co około 8 godzin** | **Objętość, jaką należy pobrać z fiolki roztworu o stężeniu 225 mg/ml** | **Podawanie co około 6 godzin** | **Objętość, jaką należy pobrać z fiolki roztworu o stężeniu 225 mg/ml** |
| 4,5 kg | 75 mg | 0,35 ml | 55 mg | 0,25 ml |
| 9,0 kg | 150 mg | 0,7 ml | 110 mg | 0,5 ml |
| 13,5 kg | 225 mg | 1,0 ml | 170 mg | 0,75 ml |
| 18,0 kg | 300 mg | 1,35 ml | 225 mg | 1,0 ml |
| 22,5 kg | 375 mg | 1,7 ml | 280 mg | 1,25 ml |

*Dzieci z niewydolnością nerek*

| Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 $m^2$ pc.] | Dawka cefazoliny [mg/kg mc.] | Przerwa między dawkami [godziny] |
|---|---|---|
| >50 | 7 (do 500 mg/dawkę) | 6 do 8 |
| 25 do 50 | 7 | 12 |
| 10 do 25 | 7 | 24 do 36 |
| <10 | 7 | 48 do 72 |

Dzieciom poddawanym hemodializie podaje się na początku leczenia dawkę 7 mg/kg mc. Ponieważ stężenie cefazoliny w surowicy zmniejsza się podczas dializy o 35% do 65%, w okresie między kolejnymi dializami podaje się dawkę 3 do 4 mg/kg mc. (przerwa między dializami wynosi 72 godziny).

Czas trwania leczenia
Czas trwania leczenia zależy od przebiegu choroby. Zgodnie z ogólnymi zasadami stosowania antybiotyków, podawanie cefazoliny należy kontynuować przez co najmniej 2 do 3 dni po ustąpieniu gorączki lub po zlikwidowaniu zakażenia. W leczeniu zakażeń wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące podawanie leku trwa co najmniej 10 dni.

Sposób podawania
Sporządzony roztwór podaje się głęboko domięśniowo lub dożylnie. Leku nie należy podawać dokanałowo. Patrz również punkt 6.6.

*Podawanie domięśniowe*
Lek można podawać domięśniowo tylko w niepowikłanych zakażeniach.
Dawki stosowane domięśniowo (maksymalnie 1 g) należy wstrzykiwać do mięśni o dużej masie.

*Podawanie dożylne*
Nie należy podawać drogą dożylną cefazoliny rozpuszczonej w roztworze lidokainy.

*Infuzja dożylna*
Większe dawki dobowe (4 do 6 g w 2 lub 3 dawkach podzielonych) podaje się w infuzji dożylnej (w ciągu 20 do 30 minut).
Cefazolina może być podawana z innymi płynami stosowanymi dożylnie lub w oddzielnej butelce przeznaczonej do infuzji dożylnej.

*Bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne*
Do dawki 1 g cefazolinę można podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (3 do 5 minut), bezpośrednio do żyły lub przez cewnik.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefazolinę, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne cefalosporyny.

Występująca w przeszłości ciężka reakcja nadwrażliwości (np. reakcja rzekomoanafilaktyczna) na którykolwiek z antybiotyków beta-laktamowych (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

Dzieciom w pierwszym roku życia nie należy podawać cefazoliny rozpuszczonej w roztworze lidokainy.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)*
U pacjentów otrzymujących cefazolinę notowano występowanie ciężkich niepożądanych rekacji skórnych (SCAR), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis,* znane również jako Zespół Lyella), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *acute generalized pustulosis*).
Podczas przepisywania leku pacjentom należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych reakcji skórnych.
Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy bezzwłocznie odstawić cefazolinę i rozważyć wdrożenie alternatywnego sposobu leczenia Jeśli u pacjenta rozwinął się SJS, TEN, AGEP lub DRESS podczas stosowania cefazoliny, nie należy wznawiać leczenia cefazoliną i należy je trwale przerwać.

*Reakcje nadwrażliwości*
Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów ze skłonnością do alergii, astmą oskrzelową lub katarem siennym. Przed rozpoczęciem stosowania cefazoliny należy upewnić się, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny lub cefalosporyny). Jeśli u pacjentów występują reakcje alergiczne, należy przerwać podawanie leku i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Należy zwrócić uwagę na alergię krzyżową z innymi cefalosporynami i występujące czasami alergie krzyżowe z penicylinami. Jeśli wiadomo o występowaniu nadwrażliwości na penicyliny, należy wziąć pod uwagę alergię krzyżową z innymi antybiotykami beta-laktamowymi, np. cefalosporynami.

U pacjentów leczonych cefazoliną notowano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa określa się jako objawy sercowo-naczyniowe występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, i mogących prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

*Zaburzenia krzepliwości*
W wyjątkowych przypadkach stosowanie cefazoliny może powodować zaburzenia krzepliwości krwi. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka powodujące niedobór witaminy K lub zaburzające inne mechanizmy krzepnięcia (żywienie pozajelitowe, niedobory żywieniowe, zaburzenie czynności wątroby i nerek, małopłytkowość). Przyczyną zaburzonej krzepliwości krwi mogą być choroby (np. hemofilia, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy),

wywołujące lub nasilające krwawienia. U pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami należy kontrolować krzepliwość krwi za pomocą testu Quicka. Jeżeli parametry krzepliwości krwi zmniejszają się, należy podawać witaminę K (10 mg na tydzień).

*Nadmierny wzrost mikroorganizmów niewrażliwych*
*Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego związane z leczeniem antybiotykiem*
Dla niemal wszystkich antybiotyków zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem antybiotykiem o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów, u których w trakcie stosowania antybiotyku lub po jego zakończeniu występuje biegunka. W przypadku wystąpienia zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem antybiotykiem, należy natychmiast przerwać stosowanie cefazoliny i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę jelit są wówczas przeciwwskazane.
W wyniku długotrwałego stosowania cefazoliny może wystąpić niekontrolowany wzrost niewrażliwych patogenów, dlatego istotne jest ścisłe monitorowanie pacjenta. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

*Zaburzenia czynności nerek*
W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek z szybkością przesączania kłębuszkowego poniżej 55 ml/min. można oczekiwać akumulacji cefazoliny, dlatego należy odpowiednio zmniejszyć dawkę lub zwiększyć przerwy pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.2).
Wprawdzie cefazolina rzadko powoduje zaburzenia czynności nerek, jednak zaleca się kontrolowanie parametrów czynności nerek, zwłaszcza u osób ciężko chorych, które otrzymują dawki maksymalne oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne mogące działać nefrotoksycznie produkty lecznicze (tj. antybiotyki aminoglikozydowe lub silne leki moczopędne, np. furosemid lub kwas etakrynowy).

*Leczenie długotrwałe lub stosowanie dużych dawek*
Podczas leczenia długotrwałego lub stosowania dużych dawek zaleca się regularne badanie czynności układów i narządów, w tym czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Zgłaszano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zmiany w komórkach krwi (patrz punkt 4.8).

*Stosowanie u dzieci*
Nie należy stosować cefazoliny u wcześniaków ani noworodków w 1. miesiącu życia, ponieważ brak danych i nie zostało określone bezpieczeństwo stosowania.

*Stosowanie u sportowców*
Sportowców należy poinformować o tym, że podczas stosowania cefazoliny podawanej w roztworze lidokainy mogą występować pozytywne wyniki testów antydopingowych.

*Podanie dokanałowe*
**Nie podawać dokanałowo.**
Po podaniu dokanałowym notowano ciężkie zatrucie ośrodkowego układu nerwowego (z drgawkami).

Cefazolina nie jest odpowiednia do leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze względu na słabą penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, ang. cerebrospinal fluid).

*Badania diagnostyczne*
Wyniki badań laboratoryjnych wykrywających glukozę w moczu, przeprowadzane z zastosowaniem roztworu Benedicta, Fehlinga lub tabletek Clinitest©, mogą być fałszywie dodatnie. Jednak cefazolina nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych stosowanych do pomiaru stężenia glukozy.
Wyniki pośrednich i bezpośrednich testów Coombsa również mogą być fałszywie dodatnie, np. u noworodków, których matki otrzymywały cefalosporyny.

*Sód*
Zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub z niewydolnością serca należy uwzględnić zawartość sodu w roztworach do wstrzykiwań .

Produkt leczniczy zawiera 50,6 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu leczniczego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu leczniczego, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

Należy to uwzględnić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów z niewydolnością serca.

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

***Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane***
*Antybiotyki*
Nie należy stosować cefazoliny z antybiotykami, które działają bakteriostatycznie (np. tetracykliny, sulfonamidy, erytromycyna, chloramfenikol), ponieważ w testach *in vitro* obserwowano działanie antagonistyczne.

***Jednoczesne stosowanie niezalecane***
*Probenecyd*
Klirens nerkowy cefazoliny jest zmniejszony podczas jednoczesnego podawania probenecydu.

***Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności***
*Witamina $K_1$*
Niektóre cefalosporyny (takie jak cefamandol, cefazolina i cefotetan) mogą zakłócać metabolizm witaminy $K_1$, zwłaszcza u pacjentów z jej niedoborem. Może być konieczne podawanie witaminy $K_1$.

*Leki przeciwzakrzepowe*
Cefalosporyny mogą bardzo rzadko prowadzić do zaburzeń krzepliwości krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub dużych dawek heparyny należy kontrolować parametry krzepliwości. Wśród pacjentów otrzymujących antybiotyki opisano wiele przypadków nasilenia aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Wydaje się, że czynnikami ryzyka mogą być zakażenie i stan zapalny, wiek oraz stan ogólny pacjenta. W tych warunkach trudno ocenić, jaki udział w zmianach wartości INR ma choroba zakaźna, a jaki jej leczenie. Jednak wpływ niektórych grup antybiotyków (głównie fluorochinolonów, marolidów, cyklin, kotrimoksazolu i niektórych cefalosporyn) może być większy.

*Leki nefrotoksyczne*
Nie można wykluczyć, że nasili się działanie nefrotoksyczne antybiotyków (np. aminoglikozydów, kolistyny, polimiksyny B) oraz leków moczopędnych (np. furosemidu). Jeżeli leki te stosuje się jednocześnie z cefazoliną, należy uważnie kontrolować parametry czynności nerek.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

*Ciąża*
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję.

Ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cefazoliny u kobiet w ciąży i przenikanie cefazoliny przez barierę łożyska, lek można stosować w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Należy unikać stosowania cefazoliny w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

*Karmienie piersią*
Nieznaczna ilość cefazoliny przenika do mleka ludzkiego.

U karmionych piersią niemowląt cefazolina może wywołać uczulenie, zaburzenie składu flory jelitowej oraz nadkażenie grzybami *Candida*. Jeśli u karmionego dziecka wystąpi biegunka lub kandydoza należy wstrzymać karmienie piersią lub przerwać leczenie cefazoliną.

*Płodność*
W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu cefazoliny na płodność.
Brak danych dotyczących wpływu cefazoliny na płodność u ludzi.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu cefazoliny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ale podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy) mogące zaburzać wykonywanie tych czynności (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy i określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
*Rzadko:* zapalenie błony śluzowej nosa.
*Częstość nieznana:* długotrwałe lub wielokrotne stosowanie cefazoliny może spowodować nadkażenie lub kolonizację niewrażliwymi bakteriami lub zarodnikami grzybów (kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
*Niezbyt często:* leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, agranulocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, granulocytoza, monocytoza, limfocytopenia, bazofilia..
*Rzadko:* zaburzenia krzepliwości, krwawienia*.

Zaburzenia układu immunologicznego
*Często:* skórne reakcje alergiczne, takie jak rumień, pokrzywka i świąd.
*Niezbyt często:* ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioneurotyczny i gorączka polekowa.
*Bardzo rzadko:* zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny**.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
*Rzadko:* hiperglikemia, hipoglikemia.

Zaburzenia układu nerwowego

*Rzadko:* zawroty głowy.
Częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego, parestezje, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, mioklonia, napady drgawek§.

Zaburzenia serca
Częstość nieznana: zespół Kounisa

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
*Rzadko:* wysięk opłucnowy, duszność lub niewydolność oddechowa, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit
*Często:* nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt, wzdęcia, ból w jamie brzusznej.

*Częstość nieznana:* rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego[+].

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
*Niezbyt często:* niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i fosfatazy zasadowej.
*Rzadko:* przemijające zwiększenie aktywności gamma-GT, stężenia bilirubiny i (lub) aktywności LDH.
*Bardzo rzadko:* przemijające zapalenie wątroby i żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
*Często:* wysypka.
*Niezbyt często:* rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy.
*Rzadko:* toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
*Rzadko:* śródmiąższowe zapalenie nerek i inne choroby nerek[$]

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
*Bardzo rzadko:* świąd pochwy i sromu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
*Niezbyt często:* zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył.
*Rzadko:* złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej.

[*]Pacjenci z czynnikami ryzyka prowadzącymi do niedoboru witaminy K lub wpływającymi na inne mechanizmy krzepnięcia krwi, a także pacjenci z chorobami, które mogą wywołać lub zwiększyć krwawienie, są w grupie ryzyka.
[**]Mogą wymagać wdrożenia natychmiastowego odpowiedniego postępowania.
[§] Szczególnie w przypadku przedawkowania lub nieprawidłowego dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.
[+] Jeśli u pacjenta w trakcie lub po zakończeniu leczenia cefazoliną występuje ciężka, utrzymująca się biegunka, należy skonsultować się z lekarzem, gdyż mogą być to objawy poważnej choroby (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), która wymaga natychmiastowego leczenia. Pacjenci muszą powstrzymać się od samoleczenia produktami hamującymi perystaltykę jelit.
[$]Głównie u ciężko chorych pacjentów, którzy otrzymują wiele leków.

Jeśli w trakcie lub po zakończeniu leczenia cefazoliną występuje u pacjenta ciężka i utrzymująca się biegunka, należy skonsultować się z lekarzem, gdyż może ona być objawem ciężkiej choroby (rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy), którą należy natychmiast leczyć. Pacjent nie powinien przyjmować żadnych leków, które hamują perystaltykę jelit (patrz punkt 4.4). Długotrwałe stosowanie cefalosporyn może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, zwłaszcza *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* lub *Candida*. Może to prowadzić do nadkażeń lub potencjalnej kolonizacji opornymi drobnoustrojami lub drożdżakami (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne
Notowano przemijające zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej oraz stężenia mocznika we krwi, bez cech klinicznych uszkodzenia nerek lub wątroby.
Badania na zwierzętach wykazały możliwość toksycznego działania cefazoliny na nerki. Wprawdzie nie zostało to wykazane u ludzi, ale taką możliwość należy brać pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących duże dawki przed dłuższy czas. Rzadko stwierdzano śródmiąższowe zapalenie nerek, i nieokreśloną nefropatię. Stan tych pacjentów był ciężki i otrzymywali oni wiele leków. Nie ustalono roli cefazoliny w rozwoju śródmiąższowego zapalenia nerek i innych nefropatii.

Rzadko notowano przypadki zmniejszenia stężenia hemoglobiny i (lub) wartości hematokrytu, niedokrwistości, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i niedokrwistości hemolitycznej.

Podczas leczenia niektórymi cefalosporynami notowano koszmary senne, zawroty głowy pochodzenia

obwodowego, nadmierną ruchliwość, nerwowość lub lęk, bezsenność, senność, osłabienie, uderzenia gorąca, zaburzenie widzenia barw, splątanie i zwiększony próg drgawkowy.

Reakcje nadwrażliwości
Rzadko występowały następujące reakcje po podaniu cefazoliny: reakcje skórne przebiegające ze świądem lub bez, takie jak miejscowa lub uogólniona wysypka, rumień, rumień wielopostaciowy wysiękowy, pokrzywka, przemijające miejscowe zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, błon śluzowych lub stawów (obrzęk naczynioruchowy), gorączka polekowa, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc.
Mogą wystąpić ciężkie ostre reakcje alergiczne. Może to być obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk głośni ze zwężeniem dróg oddechowych, przyspieszona czynność serca, duszność, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i wstrząs anafilaktyczny. W razie wystąpienia tych reakcji może być konieczne natychmiastowe intensywne leczenie.

Inne
Opisywano zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia po dożylnym podaniu leku.
Inne objawy niepożądane opisywane podczas leczenia cefalosporynami obejmują: ból w klatce piersiowej, wysięk do opłucnej, duszność lub zespół zaburzeń oddechowych, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy, świąd narządów płciowych i odbytu, kandydozę narządów płciowych, zapalenie pochwy, zakrzepowe zapalenie żył, ból podczas domięśniowego podawania leku. Opisywano reakcję przypominającą nadwrażliwość na światło po wcześniejszym narażeniu na promieniowanie UV (efekt ”dawki zapamiętanej”).

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

Objawy przedawkowania
Przedawkowanie może powodować ból, stan zapalny i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia. Podanie pozajelitowe dużych dawek cefalosporyny może spowodować zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego, parestezje, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, mioklonie i ból głowy. Przedawkowanie cefalosporyn może wywołać drgawki, zwłaszcza u pacjentów z chorobą nerek.

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

Leczenie przedawkowania
W razie wystąpienia drgawek należy natychmiast odstawić lek. Może być wskazane podanie leków przeciwdrgawkowych. Należy monitorować ważne czynności życiowe i parametry laboratoryjne. Po znacznym przedawkowaniu, szczególnie u pacjentów z uszkodzeniem nerek, jeśli brak reakcji na inne sposoby leczenia, może być korzystne równoczesne zastosowanie hemodializy z hemoperfuzją, chociaż brak dodatkowych danych. Dializa otrzewnowa jest nieskuteczna.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakaźne do stosowania ogólnego, cefalosporyny pierwszej generacji.
Kod ATC: J01DB04

Właściwości ogólne
Cefazolina jest półsyntetyczną cefalosporyną do stosowania pozajelitowego. Podobnie jak inne antybiotyki beta-laktamowe, wykazuje działanie bakteriobójcze przez hamowanie syntezy ściany komórki bakteryjnej.

**Wartości graniczne badania wrażliwości**
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla cefazoliny. Są wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Rozpowszechnienie nabytej oporności poszczególnych szczepów może różnić się w zależności od regionu geograficznego i od czasu. Informacje lokalne dotyczące oporności są bardzo pożądane, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. Informacja taka dostarcza tylko przybliżonych wskazówek dotyczących wrażliwości drobnoustrojów na cefazolinę.

| Kategorie | Zakresy częstości występowania oporności w krajach EU (jeżeli powyżej 10%) wartości graniczne |
|---|---|
| **WRAŻLIWE** | |
| Gram-dodatnie bakterie tlenowe | |
| *Staphylococcus* wrażliwe na metycylinę | |
| *Streptococcus* | |
| *Streptococcus pneumoniae* | *7–70%* |
| | |
| Gram-ujemne bakterie tlenowe | |
| *Branhamella catarrhalis* | *0–16%* |
| *Citrobacter koseri* | *0–26%* |
| *Escherichia coli* | *11–30%* |
| *Haemophilus influenzae* | *0–17%* |
| *Klebsiella* | *0–30%* |
| *Neisseria gonorrhoeae* | |
| *Proteus mirabilis* | *10–20%* |
| | |
| Bakterie beztlenowe | |
| *Clostridium perfringens* | *0–20%* |
| *Fusobacterium* | |
| *Peptostreptococccus* | |
| *Prevotella* | *30–70%* |
| *Propionibacterium acnes* | |
| *Veilonella* | |

**CZĘŚCIOWO WRAŻLIWE**
Bakterie beztlenowe
*Eubacterium*

**OPORNE**
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
*Enterococcus spp.*
*Staphylococcus* oporne na metycylinę*
*Listeria monocytogenes*

Gram-ujemne bakterie tlenowe
*Acinetobacter baumanii*
*Aeromonas spp.*
*Alcaligenes denitrificans*
*Bordetella*
*Campylobacter*
*Citrobacter freundii*
*Enterobacter*
*Legionella*
*Morganella morganii*
*Proteus vulgaris*
*Providencia*
*Pseudomonas*
*Serratia*
*Vibrio*
*Yersinia enterocolitica*

Bakterie beztlenowe
*Bacteroides*
*Clostridium difficile*

Inne
*Chlamydia*
*Mycobacterium*
*Mycoplasma*
*Rickettsia*

* Wśród wszystkich gronkowców częstość występowania szczepów opornych na metycylinę wynosi około 30 do 50% i jest zwykle stwierdzana w szpitalu.

**Inne informacje**
Szczepy *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę wykazują oporność krzyżową na cefalosporyny, w tym cefazolinę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cefazolina jest podawana pozajelitowo. Po podaniu domięśniowym największe stężenia w surowicy osiąga w ciągu 30 do 75 minut.

Stężenie w surowicy [µg/ml] po podaniu domięśniowym

| Dawka | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h | 8 h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 500 mg | 36,2 | 36,8 | 37,9 | 15,5 | 6,3 | 3 |
| 1 g | 60,1 | 63,8 | 54,3 | 29,3 | 13,2 | 7,1 |

Stężenie w surowicy [µg/ml] po podaniu dożylnym dawki 1 g

| 5 min | 15 min | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h |
|---|---|---|---|---|---|
| 188,4 | 135,4 | 106,8 | 73,7 | 45,6 | 16,5 |

Około 65-92% podanej dawki cefazoliny wiąże się z białkami osocza. Cefazolina bardzo dobrze przenika do tkanek, w tym do mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, kości, żółci i pęcherzyka żółciowego, błony śluzowej macicy i pochwy. Cefazolina przenika przez barierę łożyska. Jest również wydzielana do mleka. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego i płynów wysiękowych nie jest wystarczające. Cefazolina nie jest metabolizowana. Większość podanej dawki podlega przesączaniu kłębuszkowemu i jest wydalana przez nerki w postaci czynnej mikrobiologicznie. Mniejsza część jest wydalana z żółcią. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin; u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek czas ten może być dłuższy.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność cefazoliny po podaniu jednorazowym jest mała. Wartości $LD_{50}$ po podaniu dożylnym wynoszą od 2200 do 3900 mg/kg mc., w zależności od gatunków zwierząt. Wielokrotne podawanie cefazoliny psom i szczurom różnymi drogami wstrzyknięcia, przez 1 do 6 miesięcy, nie wpływało istotnie na parametry biochemiczne i hematologiczne. W niektórych badaniach wystąpiły objawy neurotoksyczności.
Cefazolina jest źle tolerowana w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego.
W badaniach na królikach, w odróżnieniu od badań na szczurach i psach, nerki były narządem docelowym.
Cefazolina nie wykazywała działania teratogennego i nie miała wpływu na reprodukcję.
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, amobarbitalem sodu, kwasem askorbowym, siarczanem bleomycyny, glukoheptonianem wapnia, glukonianem wapnia, chlorowodorkiem cymetydyny, metanosulfonianem sodowym kolistyny, glukoheptonianem erytromycyny, siarczanem kanamycyny, chlorowodorkiem oksytetracykliny, pentobarbitalem sodu, siarczanem polimiksyny B, chlorowodorkiem tetracykliny.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

Sporządzony roztwór
Przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Roztwór, który nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, może być przechowywany w temperaturze od 2 do 8°C do 24 godzin, chyba że jego przygotowanie odbywało się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach podlegających walidacji.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Chronić od światła.

Sporządzony roztwór
Patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 15 ml ze szkła typu III z korkiem z chlorowcowanego kauczuku izobutenowo-izoprenowego i aluminiowym kapslem z plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę lub 10 fiolek.

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

Podawać tylko świeżo przygotowane, przezroczyste i bezbarwne roztwory. Pobierać tylko jedną dawkę.
Niezużyty roztwór należy usunąć.

*Sporządzanie roztworu do podawania domięśniowego*
Przed podaniem domięśniowym lek należy rozpuścić w 0,5% roztworze lidokainy.
Alternatywnie można stosować jako rozpuszczalnik 0,9% roztwór chlorku sodu.
1 g proszku należy rozpuścić w 4 ml rozpuszczalnika.

*Sporządzanie roztworu do podawania dożylnego*
Roztwory do wstrzykiwań dożylnych przygotowuje się przez rozpuszczenie proszku w wodzie do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu.
Na każdy 1 g proszku należy zużyć co najmniej 4 ml rozpuszczalnika.
W celu przygotowania roztworu do infuzji dożylnych należy napełnić butelkę do wlewów 50–100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i po rozpuszczeniu się proszku podawać w powolnej infuzji dożylnej.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4346

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.08.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.09.2009 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

**14.08.2026 r.**