

2014-07-17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOFAZOLIN, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 1 g cefazoliny (*Cefazolinum*) w postaci soli sodowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól. Fiolka 1 g zawiera 52,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefazolinę stosuje się w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez wrażliwe bakterie:

- zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy wytwarzające penicylinazy), *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, paciorkowce β -hemolizujące grupy A (*Streptococcus pyogenes*)*;
- zakażenia układu moczowo-płciowego wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, niektóre szczepy z rodzaju *Enterobacter* i *Enterococcus*;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *S. aureus* (w tym szczepy wytwarzające penicylinazy), paciorkowce β -hemolizujące grupy A i inne paciorkowce;
- zakażenia dróg żółciowych wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, niektóre paciorkowce;
- zakażenia kości i stawów wywołane przez *Staphylococcus aureus*;
- posocznica wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy wytwarzające penicylinazy), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*;
- zapalenie wsierdza wywołane przez *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy wytwarzające penicylinazy), paciorkowce β -hemolizujące grupy A.

*Cefazolina jest skuteczna w eliminowaniu paciorkowców z nosogardzieli.

Lekiem z wyboru w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom paciorkowcowym, w tym w zapobieganiu gorączce reumatycznej, jest penicylina. Nie ma danych potwierdzających skuteczność cefazoliny w późnym zapobieganiu gorączce reumatycznej.

Należy wykonać posiew oraz określić wrażliwość bakterii na cefazolinę.

Cefazolinę stosuje się w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym o zwiększonym ryzyku zakażenia (np. usunięcie pęcherzyka żółciowego u pacjentów wysokiego ryzyka, zwłaszcza po 70. roku życia, u pacjentów z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego, z żółtaczką zastoinową, z kamicą) lub po zabiegach usunięcia przydatków czy resekcji macicy, lub u pacjentów, u których zakażenie w miejscu operowanym byłoby szczególnie groźne (np. w kardiochirurgii, w chirurgii kości i stawów, zwłaszcza wszczepianie endoprotez).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cefazolinę podaje się dożylnie w trwającym 3 do 5 minut wstrzyknięciu lub w infuzji trwającej od 20 do 30 minut, lub domięśniowo.

Dawkowanie w zakażeniach

Dorośli

Cefazolinę zwykle stosuje się w dawkach od 500 mg do 1,5 g, podawanych co 6, 8 lub 12 godzin, w zależności od ciężkości zakażenia.

Rodzaj zakażenia	Dawkowanie
Zakażenia o lżejszym przebiegu wywołane przez ziarenkowce Gram-dodatnie	250 mg lub 500 mg co 8 godzin
Zapalenie płuc wywołane przez <i>S. pneumoniae</i>	500 mg co 12 godzin
Ostre, niepowikłane zakażenia układu moczowo-płciowego	1 g co 12 godzin
Zakażenia o przebiegu umiarkowanym i ciężkim	500 mg lub 1 g co 6 lub 8 godzin
Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, takie jak: posocznica, zapalenie wsierdza*	1 g lub 1,5 g co 6 godzin

* W zakażeniach bardzo ciężkich i zagrażających życiu dawkę można zwiększyć do 12 g na dobę.

Dzieci

25 do 50 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin.

W ciężkich zakażeniach dawkę zwiększa się do 100 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych.

Nie zaleca się stosowania cefazoliny u wcześniaków i noworodków w 1. miesiącu życia, gdyż nie ma danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania antybiotyku w tej grupie pacjentów.

Dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym

Zwykle stosuje się 1 g cefazoliny na 30 do 60 minut przed zabiegiem chirurgicznym, dodatkowo 500 mg lub 1 g w czasie zabiegów trwających dłużej niż 2 godziny.

W przypadku zabiegów o dużym ryzyku zakażenia podaje się 500 mg lub 1 g co 6 lub 8 godzin w ciągu 24 godzin po zabiegu.

W szczególnych przypadkach (np. po wszczepianiu protez stawowych, po operacjach na otwartym sercu) antybiotyk stosuje się przez 3 do 5 dni.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Po pierwszej dawce, właściwej dla rodzaju i ciężkości zakażenia, dalsze dawkowanie należy dostosować do stopnia niewydolności nerek.

Dorośli

Klirens kreatyniny	Stężenie kreatyniny w surowicy	Dawkowanie
≥ 55 ml/min	$\leq 1,5$ mg%	bez zmian

35-54 ml/min	1,6-3,0 mg%	100% zalecanej dawki dobowej w 3 dawkach podzielonych co 8 godzin
11-34 ml/min	3,1-4,5 mg%	50% dawki co 12 godzin
≤10 ml/min	≥4,6 mg%	50% dawki co 18 lub co 24 godziny

Dzieci

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
40-70 ml/min	60% zalecanej dawki dobowej w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin
20-40 ml/min	25% zalecanej dawki dobowej w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin
5-20 ml/min	10% zalecanej dawki dobowej raz na dobę

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inny antybiotyk cefalosporynowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem produktu należy ustalić, czy pacjent jest uczulony na penicyliny i cefalosporyny. Osoby uczulone na penicyliny mogą być uczulone również na cefalosporyny (tzw. alergia krzyżowa). Istnieje wtedy niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których po zastosowaniu penicyliny wystąpiły reakcje uczuleniowe, zwłaszcza wstrząs anafilaktyczny. Jeśli wystąpią niepokojące objawy alergii, należy przerwać podawanie cefazoliny i zastosować odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej może być konieczne zastosowanie adrenaliny i innych leków przeciwwstrząsowych (leki podtrzymujące krążenie, kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe).

Bardzo rzadko w trakcie lub po zakończeniu leczenia może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego na skutek nadmiernego wzrostu niewrażliwych na produkt bakterii *Clostridium difficile*. W razie wystąpienia biegunki należy brać pod uwagę możliwość tego powikłania. W lżejszych przypadkach wystarczy odstawić produkt, w cięższych, po odstawieniu produktu, należy właściwie nawodnić pacjenta, uzupełnić elektrolity i wykonać badanie w celu wykrycia bakterii. Jeśli stwierdzi się *C. difficile*, należy zastosować doustnie metronidazol lub wankomycynę. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę ani innych działających zapierająco.

Stosowanie cefazoliny, tak jak innych antybiotyków, może spowodować kandydozę jamy ustnej i narządów płciowych lub nadmierny rozwój niewrażliwych bakterii. Konieczne jest wówczas zastosowanie odpowiedniego leczenia.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy odpowiednio zmniejszyć dawkę antybiotyku (patrz punkt 4.2).

Produkt zawiera sól.

1g cefazoliny w postaci soli sodowej zawiera 52,6 mg sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd opóźnia wydalanie cefazoliny z moczem.

Leki potencjalnie nefrotoksyczne (silne diuretyki, np. furosemid), stosowane równocześnie z cefazoliną, mogą wywoływać niekorzystne działanie na nerki.

Równoczesne stosowanie cefazoliny z lekami przeciwzakrzepowymi może wydłużać czas protrombinowy i zwiększać ryzyko krwawień.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie cefazoliny może powodować:

- fałszywie dodatni wynik w testach wykrywających glukozę w moczu, wykonywanych metodą redukcijną,
- fałszywie dodatni wynik testów antyglobulinowych (odczyn Coombsa).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt może być stosowany w czasie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności. Nie ma badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania cefazoliny u kobiet ciężarnych.

Cefazolina podana przed cesarskim cięciem osiąga stężenie w krwi pępowinowej stanowiące 25% do 30% stężenia w krwi matki.

Cefazolina podana przed porodem może spowodować fałszywie dodatni wynik testu Coombsa u noworodków.

Karmienie piersią

Cefazolina w bardzo małej ilości przenika do mleka matki, może to spowodować biegunkę, kandydozę lub alergię u oseska.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biofazolin nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości występowania działań niepożądanych. Podczas stosowania cefazoliny obserwowano następujące działania niepożądane:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

grzybica jamy ustnej

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

eozynofilia, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

gorączka polekowa, anafilaksja

Zaburzenia żołądka i jelit

brak łaknienia, biegunka, rzadko - nudności i wymioty, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy w czasie lub po zakończeniu leczenia cefazoliną

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

wysypka, zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

zwiększenie stężenia mocznika bez klinicznych objawów niewydolności nerek; opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek i inne zaburzenia czynności nerek u ciężko chorych pacjentów leczonych jednocześnie kilkoma lekami

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

świąd narządów płciowych i odbytu, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe narządów płciowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

rzadko - ból i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego, zapalenie żyły po podaniu dożylnym

Badania diagnostyczne

zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia mocznika bez klinicznych objawów niewydolności nerek

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Na przedawkowanie szczególnie narażeni są pacjenci z niewydolnością nerek, u których łatwo może dojść do kumulacji leku. Po przedawkowaniu może wystąpić ból głowy, zawroty głowy, parestezje, senność, w najcięższych przypadkach drgawki.

Kumulacja leku w organizmie może spowodować zwiększenie stężenia kreatyniny, BUN, enzymów wątrobowych i bilirubiny, a także wywołać trombocytozę, eozynofilię, leukopenię, wydłużenie czasu protrombinowego i fałszywie dodatni wynik testu Coombsa.

Należy zastosować leczenie objawowe. W razie wystąpienia drgawek, należy przerwać podawanie leku, zastosować leki przeciwdrgawkowe i zapewnić właściwą wentylację oddechową. Należy kontrolować parametry dotyczące krążenia, gazometrii i elektrolitów.

Hemodializa i hemoperfuzja usuwają lek z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyna I generacji, kod ATC: J01 DB04

Cefazolina jest półsyntetyczną cefalosporyną I generacji, przeznaczoną do podawania domięśniowego i dożylnego. Mechanizm działania bakteriobójczego polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii.

Zakres działania

Bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus*, w tym szczepy wytwarzające penicylinazy (tylko szczepy metycylinowrażliwe), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* - paciorkowce β -hemolizujące grupy A, *Streptococcus pneumoniae* (tylko szczepy wrażliwe na penicylinę), *Streptococcus viridans*.

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

Cefazolina nie działa na gronkowce metycylinooporne, enterokoki, indolo-dodatnie szczepy *Proteus* (np. *P. vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* oraz *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę wykazują oporność krzyżową na cefazolinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie cefazoliny występuje między 1. a 2. godziną po podaniu domięśniowym. Okres półtrwania $t_{0,5}$ w surowicy wynosi średnio 1,4 godziny. W niewydolności nerek $t_{0,5}$ wydłuża się do 20-40 godzin.

Stężenia cefazoliny we krwi w zależności od dawki, czasu i drogi podania:

Dawka	Stężenie cefazoliny w krwi po podaniu domięśniowym (µg/ml)					
	30 min	1 godz.	2 godz.	4 godz.	6 godz.	8 godz.
250 mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
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

Dawka	Stężenie cefazoliny w krwi po podaniu dożylnym (µg/ml)					
	5 min	15 min	30 min	1 godz.	2 godz.	4 godz.
1 g	188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Wiązanie z białkami surowicy wynosi 74%-86%.

Objętość dystrybucji wynosi 9,2 l/1,73 m².

Cefazolina osiąga duże stężenia w płynie opłucnowym, tkance kostnej i płynie stawowym oraz w żółci. Stężenie cefazoliny w żółci osiąga wartości zbliżone do stężenia w surowicy, ale cefazolina nie jest wydalana z żółcią. U pacjentów z niedrożnymi drogami żółciowymi stężenie cefazoliny w żółci jest znacznie mniejsze niż w surowicy.

Cefazolina łatwo przenika przez zmienioną zapalnie błonę maziową i osiąga stężenie w płynie stawowym podobne do stężenia w surowicy.

Cefazolina łatwo przenika przez łożysko do krwi pępowinowej i do płynu owodniowego.

Do mleka karmiących matek przenika w niewielkiej ilości.

Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Cefazolina nie jest metabolizowana, wydalana jest przez nerki, głównie w wyniku przesączania kłębuszkowego, w mniejszym stopniu w wyniku wydzielania kanalikowego. Klirens nerkowy cefazoliny wynosi ok. 49,1 ml/min.

Po domięśniowym podaniu dawki 500 mg od 56% do 89% produktu wydala się z moczem w ciągu pierwszych 6 godzin, 80% do 100% produktu wydala się w ciągu 24 godzin.

Antybiotyk osiąga bardzo duże stężenia w moczu; po podaniu domięśniowym dawki 500 mg lub 1 g cefazoliny stężenie w moczu wynosiło odpowiednio 1 mg/ml i 4 mg/ml.

Cefazolina podawana dootrzewnowo jest dobrze tolerowana. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej (2 l/godz.) otrzymujących w płynie dializacyjnym dawki 50 mg/l lub 150 mg/l cefazoliny, stężenie w surowicy wnosilo po 24 godzinach odpowiednio średnio 10 µg/ml i 30 µg/ml, stężenie maksymalne wynosiło odpowiednio 29 µg/ml i 72 µg/ml.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników otrzymujących 1 g cefazoliny 4 razy na dobę przez 10 dni nie stwierdzono zmiany stężenia enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej, azotu całkowitego, kreatyniny, bilirubiny ani zmian w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań oceniających mutagenność ani długoterminowych badań na zwierzętach oceniających rakotwórczość. Badania na szczurach nie ujawniły teratogenności cefazoliny ani wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać cefazoliny z antybiotykami aminoglikozydowymi ani z innymi lekami w jednej strzykawce lub w zestawie do wlewów.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w lodowce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

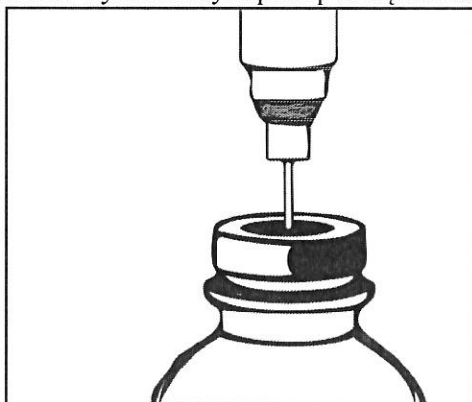
Fiolka zawiera 1 g cefazoliny w postaci soli sodowej.

Szklana fiolka zamknięta gumowym korkiem i zabezpieczona aluminiowym kapslem lub kapslem aluminiowym z plastikowym zielonym kapturkiem, w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną dla pacjenta.

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

Sporządzanie roztworu do wstrzyknięcia

Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. W celu nakłucia korka należy użyć igły o średnicy nie większej niż 0,8 mm (21 G w skali Gauge [G]). Igłę należy wbić w centralnie wyznaczonym polu pod kątem 90°, zgodnie z poniższym schematem:



Przed podaniem produktu należy sprawdzić, czy roztwór jest klarowny i nie zawiera cząstek nierozpuszczalnych.

Przygotowanie roztworów do wstrzykiwań i infuzji

Wstrzyknięcie dożylnie (od 3 do 5 minut)

Zawartość fiolki należy rozpuścić w co najmniej 10 ml wody do wstrzykiwań.

Produkt należy wstrzykiwać bardzo powoli, nie krócej niż przez 3 minuty.

Infuzja dożylna (od 20 do 30 minut)

Cefazolinę po wstępnym rozpuszczeniu należy rozcieńczyć 50 ml lub 100 ml jednego z następujących płynów:

0,9% roztwór chlorku sodu,

5% roztwór glukozy,

10% roztwór glukozy,

5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu,

5% roztwór glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu,

5% roztwór glukozy z 0,2% roztworem chlorku sodu,

roztwór Ringera,

roztwór Ringera z mleczanem sodu,

5% roztwór glukozy z roztworem Ringera z mleczanem sodu.

Wstrzyknięcie domięśniowe

Produkt należy podawać głęboko do mięśnia o dużej masie. Podanie domięśniowe cefazoliny rzadko wywołuje ból.

Do fiolki należy dodać odpowiednią ilość rozpuszczalnika, zawartość wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór może mieć zabarwienie jasnożółte.

Dawka	Zalecane rozpuszczalniki	Objętość rozpuszczalnika	Objętość roztworu	Stężenie roztworu
1 g	woda do wstrzykiwań	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 4719

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.02.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO